

UNIVERSITÉ DE NANTES

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE NANTES

ANNÉE 1963 - 1964

N° 264

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Monsieur Bernard SEBILEAU

Né le 1^{er} Mars 1932 à LA ROCHE-sur-YON (Vendée)

Présentée et soutenue publiquement

22 NOV. 1963

INTÉRÊT DU DIAGNOSTIC CYTOLOGIQUE DANS LES CANCERS OVARIENS

MENTION TRÈS HONORABLE

avec félicitations du jury
et proposition au prix de thèse

PRÉSIDENT : Monsieur le Professeur KERNEIS

**INTÉRÊT DU DIAGNOSTIC CYTOLOGIQUE
DANS LES CANCERS OVARIENS**

UNIVERSITÉ DE NANTES

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE NANTES

ANNÉE 1963 - 1964

N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Monsieur Bernard SEBILEAU

Né le 1^{er} Mars 1932 à LA ROCHE-sur-YON (Vendée)

Présentée et soutenue publiquement

INTÉRÊT DU DIAGNOSTIC CYTOLOGIQUE DANS LES CANCERS OVARIENS



PRÉSIDENT : Monsieur le Professeur KERNEIS

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE NANTES

Doyen Honoraire de la Faculté M. AUVIGNE

Professeurs Honoraires de l'Ecole de Plein Exercice, de l'Ecole Nationale
et de la Faculté :

MM. LASSAUSSE, GUERITAUT, GUEGUEN, PICARD.

Doyen : M. Y. BOQUIEN

Assesseur : M. R. MONNET

PROFESSEURS TITULAIRES

MM.

Y. BOQUIEN	Clinique Médicale B
R. BUREAU	Clinique Chirurgicale infantile et Orthopédique
Y. BUREAU	Clinique Dermatologique
M. DALLONGEVILLE	Physique Médicale
J. DELAIRE	Clinique Stomatologique
A. FOUCAUD	Botanique
H. GIROIRE	Clinique Neurologique
J. GRISLAIN	Clinique Médicale Infantile
J. GUILLON	Pathologie Médicale
J. HOREAU	Clinique Médicale A
J.-P. KERNEIS	Anatomie Pathologique
J. LEGRAND	Clinique Ophthamologique
Ch. LE POLLES	Pharmacie Galénique
M. LEROUX	Clinique Obstétricale
E.-P. LOSSOUARN	Chimie Pharmaceutique
Ch. MIRAILLIE	Clinique Traumatologique
R. MONNET	Matière Médicale et Pharmacologie
M. MOUSSEAU	Clinique Chirurgicale
M. NEDELEC	Clinique Urologique
P. PERRIN	Médecine Sociale et Médecine du Travail
J. PLOQUIN	Pharmacie Chimique
Y. STEPHAN	Pharmacodynamie et Chimie Biologique Pharmaceutique
J. TUSQUES	Histologie
P. VERAN	Thérapeutique
F. VIOLETTE	Physiologie

CHARGÉ DE COURS SANS LIMITE DE TEMPS

M.-E. PICHAT

Anatomie

MAITRES DE CONFÉRENCES-AGRÉGÉS

MM.

J. BARBIN	Anatomie
F. BARON	O.R.L.
S. BERNARD	Biochimie Médicale
H. BOITEAU (f. f.)	Toxicologie
S. COTTIN	Thérapeutique
A. GAILLARD	Stomatologie
F. GILLOT	Pédiatrie
D. GUIHARD	Physique
R. GUIHARD	Physique
P. MINICONI	Médecine Générale
Ch. ROUSSEAU (f. f.)	Sciences Naturelles
R. SENELAR	Histologie
C. VERMEIL	Parasitologie

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

J. AUVIGNE	Urologie
H. BARRIERE	Dermatologie
A. CHARBONNEL (f. f.)	Neurologie
L. DUMORTIER	Médecine Légale et Médecine du Travail
J. GOUIN	Orthopédie
J. GUENEL	Médecine Générale
D. HERVOUET (f. f.)	Médecine Générale
F. HERVOUET	Ophtalmologie
P. HOULNE	Obstétrique
P. MALVY	Chirurgie Générale
M. OURY	Médecine Générale
A. Silvestre de FERRON	Chirurgie Générale
J. SOURDILLE	Chirurgie Générale

CHARGÉS DE COURS

MM.

L. CORMAN	Psychiatrie
P. JARDIN	Législation et Déontologie Pharmaceutique
F. MONNIER	Hydrologie Pharmaceutique
J. TARDIVEAU	Radiologie

Secrétaire de la Faculté M. E. BOULESTEIX

Bibliothécaire Mme GALKOWSKI

Par délibération en date du 7 Mars 1962, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation, ni improbation.

A MON PÈRE

LE DOCTEUR LOUIS SEBILEAU

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris
Chirurgien-Chef au C.H.D. de La Roche-sur-Yon

*Qui me guida au long de mes études
avec tant d'affectueuse sollicitude.*

ET A MA MÈRE

*Je leur dois tant à tous deux. En
hommage à leur exemple si admirable.
Qu'ils trouvent ici le témoignage de ma
profonde tendresse.*

A MES FRÈRES ET SŒURS,
BEAUX-FRÈRES ET BELLE-SŒUR

ET EN PARTICULIER

A MON FRÈRE, LE DOCTEUR PIERRE SEBILEAU

Gynécologue-Accoucheur
Chef de Service au C. H. D. de La Roche-sur-Yon

En gage de fraternelle affection.

A MON GRAND-PÈRE
ET A MA TANTE ANDRÉE

A MES ONCLES ET TANTES

A TOUS LES MIENS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR J.-P. KERNÉIS

Professeur d'Anatomie Pathologique
à la Faculté de Médecine de Nantes
Médecin Anatomo-Pathologiste des Hôpitaux
Membre du Collège International de Chirurgie

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre respectueuse reconnaissance.

A NOS JUGES

Hommages respectueux.

A NOS MAÎTRES DES HOPITAUX DE NANTES

En témoignage de notre fidèle reconnaissance pour le précieux enseignement qu'ils nous ont prodigué.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR J. VARANGOT

Professeur de la Chaire de Clinique Obstétricale
à l'Hôpital Port-Royal
Gynécologue-Accoucheur des Hôpitaux de Paris

*Dans le Service duquel nous avons
entrepris ce travail.*

*En hommage respectueux de notre
reconnaissance.*

A MADAME LE DOCTEUR V. NUOVO

Biologiste Assistante des Hôpitaux de Paris
Chef de Laboratoire à l'Hôpital Port-Royal

*Qui a bien voulu nous fournir le sujet
de notre thèse et nous aider de ses précieux
conseils.*

*Qu'elle veuille bien trouver ici l'expression
de notre respectueuse gratitude pour sa
bienveillante sollicitude à notre égard.*

A MESSIEURS LES CHEFS DE SERVICE
DES HOPITAUX DE PARIS,
MÉDECINS ET CHIRURGIENS

*Qui nous ont apporté leurs observations.
En témoignage de reconnaissance.*

A MESSIEURS LES MÉDECINS,
CHIRURGIENS ET SPÉCIALISTES
DE L'HOPITAL DE LA ROCHE-SUR-YON

*Qui nous accueillirent toujours avec tant
de bienveillance. En hommage de gratitude
pour les leçons que nous avons tirées de leur
enseignement.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR P. DUVIC

*Pour sceller notre prochaine collaboration
et le remercier de la confiance si amicale
qu'il nous témoigne.*

A TOUS NOS AMIS

INTRODUCTION

Nous avons pensé qu'il ne serait pas sans intérêt d'opposer, en préambule, l'ancienneté des premiers travaux sur la cytologie exfoliatrice, à l'essor relativement récent d'une technique considérée à l'heure actuelle comme fondamentale dans le dépistage de certains cancers.

Le processus physiologique de la desquamation représente le fondement même de l'examen cytologique.

Très tôt semble-t-il, quelques précurseurs entrevoient l'intérêt du phénomène puisque, dès la fin du siècle dernier, la recherche de cellules malignes dans divers liquides organiques fait l'objet de publications.

En 1879, Chuquet, dans sa Thèse « Du carcinome généralisé du péritoine », constate la présence de cellules cancéreuses dans certaines ascites.

Ehrlich en 1891 et Walske, deux ans plus tard, décrivent des cellules néoplasiques dans les crachats de cancéreux bronchiques, tandis que Rindflesch, en 1904, en trouve dans le liquide céphalo-rachidien au cours de tumeurs malignes du Système Nerveux Central.

C'est en 1911 que Loeper et Binet publient un travail sur le « Cytodiagnostic des maladies de l'estomac »; puis, un an plus tard, paraît le remarquable « Traité des crachats » de Besançon et de Jong.

C'est à Daniel et Babes que revient le mérite d'avoir publié en 1927 la première observation sur la « Possibilité de diagnostic du cancer du col utérin par les frottis ».

Ainsi, depuis longtemps déjà, on a reconnu la présence de cellules néoplasiques dans les liquides organiques et les produits de sécrétions. Quelques chercheurs ont étudié et décrit ces cellules et la possibilité d'un diagnostic de malignité ne leur a pas échappé.

Cependant, ces travaux n'ont pas retenu l'attention qu'ils méritaient. Epars et fragmentaires ils restaient encore du domaine de la recherche.

C'est le grand mérite de Papanicolaou, en mettant au point sa

technique cytologique de dépistage des cancers génitaux, d'avoir donné à la méthode un intérêt très général qui dépasse de loin le cadre de la gynécologie.

Il présente en 1928 ses premières observations et décrit en 1942 son remarquable procédé de coloration qui détaille de façon très fine la structure nucléaire, mieux que ne le faisait le « Giemsa » utilisé par Babes.

Un an plus tard, en collaboration avec Traut, il fait paraître une étude complète de la cytologie vaginale normale et pathologique. Il établit sa classification cellulaire basée sur des critères cytologiques de malignité, classification qui sera généralisée à l'examen des cellules de desquamation, quelle qu'en soit l'origine tissulaire.

Aujourd'hui, la cytologie exfoliatrice a une place de choix à côté des autres techniques d'investigation et contribue efficacement au dépistage du cancer. Son champ d'action s'étend à la recherche de cellules néoplasiques dans les liquides céphalorachidiens et de ponction ventriculaire, expectorations et sécrétions d'aspiration bronchique, liquides de tubage gastrique, ascites et liquides de plèvre, sécrétions et ponctions du sein, ponctions de kystes et de ganglions, urines, empreintes de pièces opératoires, etc... Mais l'examen des sécrétions génitales, pour lequel la technique cytologique est particulièrement adaptée, constitue plus que jamais l'un de ses domaines de prédilection.

Au cours de cette étude, nous nous proposons tout d'abord de considérer la desquamation dans les cancers génitaux et spécialement dans le cancer ovarien.

Puis nous esquisserons une classification des tumeurs de l'ovaire.

Nous envisagerons alors successivement, dans des chapitres distincts :

— les techniques de prélèvement et de préparation du produit biologique à examiner;

— l'aspect de la cellule néoplasique en général et les signes de présomption qui peuvent suggérer son origine ovarienne.

Nous présenterons alors les résultats de notre étude portant sur 69 observations de cancers de l'ovaire dont 57 diagnostics cytologiques positifs et 12 erreurs négatives, et nous en donnerons une interprétation.

En conclusion, nous tenterons de montrer les limites et l'intérêt du diagnostic cytologique dans le dépistage des cancers ovariens.

CHAPITRE I

LA DESQUAMATION

La desquamation est à la base du diagnostic cytologique. Nous l'envisagerons d'une façon assez générale en gynécologie puis, d'une manière plus précise, dans le cas particulier des cancers ovariens.

La desquamation en gynécologie.

Les épithéliums génitaux de la femme n'échappent pas au processus général de la desquamation. Ainsi, lors du développement d'un cancer cervical, on conçoit que les cellules néoplasiques puissent être recueillies par des prélèvements appropriés aux abords de la néoformation. Mais, depuis les remarquables travaux de Papanicolaou, on sait qu'il est aussi possible de retrouver dans la cavité vaginale des cellules néoplasiques de cancers génitaux situés en amont du col utérin : endomètre, trompe même. Il y a donc non seulement desquamation mais migration véritable des cellules endométriales et tubaires desquamées, entraînées dans les sécrétions et que l'aspiration vaginale va recueillir mêlées aux cellules du col et du vagin. On conçoit l'importance de ce fait dans le diagnostic des cancers haut situés.

Cependant, il peut paraître surprenant que certains cancers à leur tout début et très limités (comme a pu le montrer l'intervention chirurgicale et l'examen histologique) aient desquamé parfois de façon abondante et sans rapport avec l'étendue de la lésion. Coman montre en effet que la desquamation, phénomène physiologique, se manifeste de la façon la plus intense au niveau des tissus cancéreux : d'après ses expériences, l'adhérence des cellules néoplasiques serait six fois moindre que celle des cellules normales.

En fait, le phénomène est complexe et on sait que chaque tissu a un pouvoir de desquamation qui lui est propre : il semble bien d'une façon générale que les épithéliomas malpighiens libèrent davantage de cellules que les épithéliomas glandulaires.

La desquamation dans les cancers ovariens.

Non seulement l'examen des sécrétions génitales permet dans bien des cas le diagnostic précoce, voire même préclinique des cancers du col et de l'endomètre, mais, parfois, une cytologie positive a fait à l'intervention la preuve de son origine tubaire et ceci en l'absence de tout envahissement du corps et du col utérins ou du vagin.

Ne pouvait-on pas alors et de la même façon envisager d'utiliser la méthode pour la recherche de cellules malignes d'origine ovarienne, et d'en faire une technique de dépistage précoce du cancer de l'ovaire ? Jusqu'alors, en effet, l'apport de la cytologie était faible en ce domaine et, seules les ponctions de liquide d'ascite ou de gros kystes liquidien permettaient de ramener des cellules tumorales ovariennes; or, dans bien des cas, il s'agissait de tumeurs très évoluées.

Papanicolaou, le premier, trouve dans les sécrétions génitales des cellules cancéreuses d'origine ovarienne et en 1949 il rapporte deux cas où trompes, utérus et vagin étaient indemnes de toute lésion à l'examen des pièces opératoires ou à l'autopsie.

Frech la même année décrit un cas d'adénocarcinome primaire de l'ovaire diagnostiqué par prélèvement vaginal, tandis que simultanément Kraushaar, Bradbury et Brown découvrent des cellules malignes dans les sécrétions génitales de deux femmes présentant un carcinome ovarien sans envahissement de l'utérus.

Dans un cas rapporté par Musset et Nuovo en 1950, les prélèvements vaginaux et cervicaux contiennent des cellules très atypiques. L'intervention chirurgicale révèle la présence d'un épithélioma papillaire ovarien. Les trompes sont perméables et leur examen ainsi que celui de l'utérus en révèle la totale intégrité.

La même année, une équipe du Vincent Memorial Hospital publie un cas de tératome malin de l'ovaire pour lequel on retrouvait sur les étalements vaginaux un groupe de cellules néoplasiques.

Wachtel et Plester en 1952 rapportent une observation de cancer ovarien avec prélèvements génitaux positifs et, un an plus tard, Umiker et Skeen publient un cas analogue chez une malade asymptomatique avec trompes, endomètre et col utérin parfaitement sains.

En 1954, Varangot, Granjon, Nuovo et Vassy mentionnent cinq observations dont deux où la cytologie prédominante a permis le dépistage de la tumeur maligne.

Song rapporte en 1957 cinq observations de cancer ovarien

secondaire avec prélèvements vaginaux positifs. Dans tous les cas l'examen post-mortem montre l'intégrité macroscopique et microscopique de l'utérus et des trompes et l'auteur trouve de nombreuses cellules néoplasiques libres dans la lumière tubaire.

Récemment, Wachtel rapporte le cas de 32 malades sélectionnées sur une période de dix ans et dont les prélèvements vaginaux étaient suggestifs d'un cancer de l'ovaire. Dans tous les cas l'histologie confirmait le diagnostic.

Tout dernièrement, David, Rubin, John et Frost publient le résultat d'un travail portant sur 65 cas de cancer de l'ovaire. Quinze fois ils ont trouvé des cellules atypiques dans les sécrétions génitales et trois fois le diagnostic de cancer a été porté. Dans 7 cas l'intervention chirurgicale et l'examen histologique ont montré qu'ils s'agissait d'atteinte ovarienne pure sans extension ni métastases à l'utérus ou au vagin.

Outre ces observations, des cellules d'origine ovarienne décelées dans les prélèvements vaginaux ont été décrites par Foot, Navratil, Mac Garvey et Messelt.

Ainsi, la possibilité de découvrir des cellules néoplasiques ovariennes dans les sécrétions génitales, en l'absence d'envahissement tubaire, endométrial ou cervical, est confirmée par plusieurs auteurs. L'ovaire ne fait donc pas exception à la règle : il desquame des cellules. Mais la présence d'éléments tumoraux de provenance ovarienne dans les voies génitales basses implique nécessairement l'extension du processus malin à la surface de la glande et le dépassement de la capsule. On peut admettre alors que les cellules néoplasiques libérées sont recueillies par le pavillon et véhiculées le long de la trompe grâce à l'épithélium cilié de revêtement de la cavité tubaire, de la même façon que l'ovule atteint le fond utérin où il s'implante. De plus il est vraisemblable que l'ascite lorsqu'elle existe, et c'est très fréquent, favorise le cheminement des cellules.

Lorsque la tumeur ovarienne s'accompagne d'envahissement tubaire ou endométrial, le mécanisme paraît plus simple et l'on retrouvera dans les prélèvements vaginaux, cervicaux ou endométriaux, les cellules néoplasiques.

Mais dans tous les cas il ne saurait y avoir de diagnostic cytologique possible sans perméabilité du tractus génital au-dessous de la lésion tumorale. Nous envisagerons ce point capital lors de l'interprétation des résultats de notre étude.

CHAPITRE II

CLASSIFICATION DES TUMEURS PRIMITIVES DE L'OVAIRE

La littérature abonde en multiples classifications des tumeurs de l'ovaire.

Kernéis, à qui nous empruntons cette classification, distingue dans l'ovaire trois grandes races de cellules :

- 1° Les cellules épithéliales de l'épithélium germinatif.
- 2° Les cellules conjonctives des follicules et du stroma mésenchymateux de l'ovaire.
- 3° Les cellules gonocytaires ou ovules, les futurs œufs.

Ces trois lignées peuvent toutes trois donner :

- 1° Soit des tumeurs épithéliales.
- 2° Soit des tumeurs mésenchymateuses.
- 3° Soit des tumeurs gonocytaires.

I. — Les tumeurs de l'épithélium ovarien.

Elles comprennent :

1° *Les kystes séreux germinatifs* (15 à 20 % des tumeurs ovariennes). 50 à 65 % des kystes séreux deviennent des épithéliomas germinatifs.

2° *Les épithéliomas germinatifs* végétants (10 % des tumeurs ovariennes). Ils représentent 75 à 95 % des tumeurs malignes des ovaires chez les femmes de 40 à 50 ans.

3° *Les kystes mucoïdes* (20 à 30 % des tumeurs ovariennes). 5 à 6 % d'entre eux se cancérisent.

4° *Les épithéliomas mucoïdes* (rares). Ce sont toujours des kystes mucoïdes cancérisés.

5° *Les épithéliomas massifs.* Toutes les tumeurs de l'épithélium ovarien ne sont pas des tumeurs kystiques, tant s'en faut. Certaines sont des épithéliomas massifs.

Dans les cancers doubles utéro-ovariens de ce type, il est difficile d'affirmer histologiquement l'origine ovarienne ou utérine de la néoplasie.

II. — Les tumeurs du mésenchyme ovarien.

Elles comprennent les mésenchymomes féminisants et les mésenchymomes masculinisants.

A) LES MÉSENCHYOMES FÉMINISANTS.

1° *Les tumeurs de la granulosa ou folliculomes* (4 à 10 % des tumeurs ovariennes). Moulonguet, Brocq, Varangot les ont étudiées en France. Sur 96 malades suivies pendant 7 ans, Husby et Anderson ont trouvé une malignité de 23 %.

Beaucoup d'auteurs parlent de tumeurs de la thèque et de la granulosa sans séparer les deux entités, car il existe toujours une prolifération intriquée de ces cellules.

2° *Les tumeurs de la thèque interne.* 150 cas publiés.

3° *Les formes dégradées des mésenchymomes.*

a) La tumeur de Brenner ou Oophorome : il s'agirait d'une forme dégradée des folliculomes.

b) Le fibrome ovarien (1,5 à 7 % des tumeurs ovariennes) s'accompagne parfois d'un syndrome pleuro-ascitique de Meigs. Beaucoup de syndromes de Meigs avec fibrome ovarien seraient dus en fait à des thécomes méconnus.

B) LES MÉSENCHYOMES MASCULINISANTS.

Avec Lafargue, on distingue trois formes histologiques de tumeurs virilisantes :

1° Les arrhénomes sertoliens purs indifférents.

2° Les arrhénomes leydigiens purs virilisants.

3° Les arrhénomes à type de blasthème virilisants.

10 % des arrhénomes leydigiens et 21 % des arrhénomes blastémiques sont malins.

III. — Les tumeurs du germe. Gonocytomes et dysembryomes.

A) LES GONOCYTOMES.

1° *Les dysgerminomes ou séminomes ovariens* (1 % des tumeurs de l'ovaire). Ils seraient issus de la cellule germinale indifférenciée. Le pronostic histologique est impossible. Avant 15 ans et après 40 ans, la tumeur est toujours maligne. En période d'activité génitale, 75 % de chances de survie de cinq ans s'offrent à la malade si la tumeur unilatérale n'a pas donné de métastases et possède une capsule intacte. L'histologiste pourra trouver parfois une association avec une tumeur ovarienne de type différent.

2° *Le mésoblastome de Schiller*. Entre 1939 et 1954 on a publié 54 cas de cette tumeur issue pense-t-on du mésoblaste d'un œuf parthénogénétique. Le mésoblastome peut être associé à une tumeur ovarienne de type histologique différent.

3° *Le chorio-épithéliome ovarien*. Cette tumeur serait issue du trophoblaste d'un œuf parthénogénétique.

Il y a deux sortes de chorio-épithéliome de l'ovaire :

a) Le chorio-épithéliome tératomateux.

Il est toujours très malin. Les lois d'inscription au registre des chorio-épithéliomes tératomateux de l'ovaire doivent être draconiennes. Kernéis n'en a relevé que 31 cas dans la littérature.

b) Le chorio-épithéliome gravidique.

Il succède soit à une embolie placentaire ovarienne restée latente des mois, des années après un accouchement, soit à une grossesse ovarienne manquée.

B) LES DYSEMBRYOMES.

Ces tumeurs sont composées de tissus hétérotopiques multiples, originaires des trois feuilletts et différenciés dans les tératomes adultes. Ceux-ci s'opposent aux embryomes indifférenciés que sont les gonocytomes dont nous venons de parler. A cette catégorie appartiennent :

1° *Les kystes dermoïdes*.

Leur transformation maligne est exceptionnelle.

2° *Les goîtres ovariens.*

Exceptionnellement malins.

3° *Les dysembryomes complexes malins.*

Ils surviennent en général chez des femmes de moins de 40 ans. Ils sont beaucoup plus malins que le kyste dermoïde dégénéré (pour Novak 50 à 75 % de mortalité).

A côté des tumeurs primitives, rappelons l'existence de TUMEURS SECONDAIRES de l'ovaire :

- Tumeur de Krükenberg, *bilatérale*, consécutive à un cancer digestif, (estomac et colon) d'aspect histologique tout à fait spécial.
- Il existe aussi des métastases ovariennes de cancers utérins, pulmonaires, mammaires, thyroïdiens.

Parfois, dans les cancers doubles, utéro-ovariens par exemple, il n'est pas possible de trancher et on ne peut histologiquement affirmer l'origine ovarienne ou utérine de la néoplasie.

CHAPITRE III

TECHNIQUES

- Les cellules malignes d'origine ovarienne peuvent être trouvées :
- au niveau des prélèvements vaginaux,
cervicaux,
et endométriaux,
 - dans les liquides de ponctions de kystes ovariens,
les ascites,
les liquides pleuraux métastatiques.

Enfin, il est possible d'effectuer des empreintes de pièces opératoires.

A. — Techniques de prélèvements.

Elles diffèrent selon la nature du matériel recueilli.

1° PRÉLÈVEMENTS GÉNITAUX.

La technique est des plus simples.

Les étalements sur lame doivent être faits avant tout examen gynécologique et après s'être assuré que la malade n'a pas pris d'injection et n'a pas eu de rapport dans les 24 heures qui précèdent.

Le matériel nécessaire au prélèvement comprend :

- des lames propres et sèches,
- un flacon d'un mélange alcool à 95°-éther, à parties égales,
- une pipette vaginale de verre sèche et une poire en caoutchouc,
- un écouvillon, bâtonnet coiffé de coton non absorbant,
- une spatule en bois de Ayre,
- une sonde à fécondation et une seringue de 5 cc. pour le prélèvement des sécrétions endométriales.

Les prélèvements se font à trois niveaux différents :

a) *Au niveau du cul-de-sac vaginal postérieur.*

Sans poser de spéculum, on fait les prélèvements au niveau du cul-de-sac postérieur par aspiration à l'aide de la pipette de verre à laquelle est adaptée la poire en caoutchouc. La pipette est introduite en pressant sur la poire jusqu'au fond du vagin. On lâche alors la poire et on ramène doucement. Les sécrétions ainsi recueillies sont rejetées sur une lame, étalées avec le bord de la pipette et mises immédiatement dans le liquide fixateur alcool-éther à parties égales.

b) *Au niveau du col.*

On met en place un spéculum sec. On passe l'écouvillon, coiffé de coton non absorbant, à l'orifice externe, à la jonction de l'endocol et de l'exocol. On étale le matériel obtenu sur une lame que l'on plonge immédiatement dans le liquide fixateur. On peut également procéder avec une spatule de Ayre qui s'adapte au col et à laquelle on imprime un tour complet. L'étalement et la fixation se font comme précédemment.

c) *Au niveau de l'endomètre.*

On se sert d'une sonde très fine, type sonde à insémination, qui est introduite doucement dans la cavité endométriale. Après aspiration à la seringue, il est important de détacher celle-ci avant d'enlever la sonde, pour ne pas risquer d'aspirer au niveau des étages inférieurs. Le produit est alors rejeté et étalé sur une lame qui est immédiatement placée dans le mélange fixateur.

2° LIQUIDE DE KYSTE OVARIEN.

Le prélèvement se faisant par ponction transpariétale de la tumeur, deux techniques de préparation peuvent être utilisées, l'examen se faisant soit sur le culot de centrifugation du liquide kystique, soit sur le sédiment retenu à la surface d'un filtre Millipore.

a) *Technique de centrifugation.*

On centrifuge à faible vitesse pour ne pas détériorer les éléments cellulaires (2.000 tours-minute) mais pendant un temps suffisamment prolongé, dix minutes environ, afin de recueillir le maximum de cellules. On prélève le culot à la pipette Pasteur après décantation du liquide surnageant. On en dépose sur une lame une goutte que l'on mélange avec la pointe de la pipette à une goutte d'albumine de Mayer pour permettre une meilleure adhérence des cellules à la lame.

Puis on plonge immédiatement celle-ci dans le liquide fixateur alcool-éther. La fixation sera prolongée un minimum de 12 heures.

Cette méthode de préparation peut suffire pour les liquides riches en cellules. Mais dans le cas de prélèvements pauvres on aura recours à la deuxième technique.

b) *Technique de filtration (Docteur Seal).*

On fixe le liquide de kyste en le mélangeant à parties égales, dans un flacon, avec le fixateur Saponine-Formaline (1/20 de Saponine à 2 % et 19/20 de Formaline).

Après un temps de fixation d'au moins deux heures, on passe le liquide sur un voile de nylon afin de le débarrasser des débris volumineux qui l'encombrent et qui nuiraient à l'examen. On reprend alors le liquide pour le filtrer, (filtre Millipore R. A. 1,20 μ White Plain) une légère dépression exercée grâce à une trompe à eau accélérant l'opération qui doit être menée à bien en quelques minutes. Les cellules sont ainsi retenues à la surface du filtre. On saisit celui-ci à la pince et on le dépose sur une lame de verre où il sera maintenu provisoirement à l'aide de petits clips.

Le prélèvement ainsi préparé est immédiatement coloré selon la méthode de Papanicolaou que nous détaillerons plus loin.

3° LIQUIDE D'ASCITE ET LIQUIDE DE PLÈVRE.

Leur préparation s'effectue selon la méthode de centrifugation déjà vue. Notons cependant que pour éviter une coagulation inopportune de certains liquides sanglants ou riches en fibrine, il peut être prudent de recueillir le prélèvement sur citrate.

4° EMPREINTES DE PIÈCES OPÉRATOIRES.

Une seule précaution est à observer : il faut, dès la prise d'empreinte, plonger les lames dans le fixateur alcool-éther comme on l'a fait pour les prélèvements gynécologiques.

B. — Technique de coloration de Papanicolaou.

Dans tous les cas envisagés auparavant, qu'il s'agisse de prélèvements génitaux, de liquides séreux, de ponctions de kystes ou d'empreintes, la seule technique de coloration dont nous ayons l'expérience est celle de Papanicolaou. Quoiqu'un peu longue et délicate, elle est en effet irremplaçable dans le dépistage du cancer et détaille avec une extrême finesse la structure nucléaire. D'autre part, elle colore en

rose le cytoplasme des cellules malpighiennes éosinophiles et en vert celui des basophiles. Nous verrons l'importance de cette distinction lorsqu'il s'agit d'apprécier l'activité œstrogène d'un sujet par l'examen des prélèvements vaginaux.

La technique décrite est celle utilisée de façon courante pour tous les prélèvements. Cependant la coloration des filtres nécessite quelques variantes que nous indiquerons au fur et à mesure des différents temps.

On disposera de 26 bacs à coloration numérotés et placés dans un ordre rigoureux, toujours identique, sur la paillasse du laboratoire, ceci afin d'éviter d'intervertir d'un jour à l'autre les différents temps de la manipulation. Les lames installées dans leurs paniers porte-lames seront successivement plongées dans chacun des 26 bacs contenant les réactifs.

— 1^{er} bac : Alcool à 95°-éther à parties égales. (Pour les filtres on omet ce premier temps et on commence la coloration au 2^e bac dès la fin de la filtration).

— 2^e bac : Alcool à 80° (10 à 12 passages).

— 3^e bac : Alcool à 70° (10 à 12 passages).

— 4^e bac : Alcool à 50° (10 à 12 passages).

— 5^e bac : Eau distillée (10 à 12 passages).

— 6^e bac : Hématoxyline (6 minutes).

Il s'agit là d'une durée moyenne d'immersion pour une solution fraîche. Le temps devra être prolongé en fonction de l'épuisement du colorant.

(Pour les filtres, 3 minutes seulement).

— 7^e bac : Eau distillée (12 passages).

— 8^e bac : Solution d'acide chlorhydrique à 0,5 % (6 passages).

— 9^e bac : Eau courante (Rinçage, 6 minutes).

— 10^e bac : Alcool à 50° (12 passages).

— 11^e bac : Alcool à 70° (12 passages).

— 12^e bac : Alcool à 80° (12 passages).

— 13^e bac : Alcool à 95° (12 passages).

— 14^e bac : O. G. 6 : solution Orange alcoolique (2 minutes 1/2).

(Pour les filtres : 1 minute seulement).

— 15^e bac : Alcool à 95° (12 passages).

— 16^e bac : Alcool à 95° (12 passages).

— 17^e bac : E. A. 36 : (1 minute 1/4).

Solution alcoolique de :

— Vert Lumière,

— Brun de Bismarck,

— Eosine.

(Pour les filtres : 40 secondes seulement).

— 18^e bac : Alcool à 95° (12 passages).

— 19^e bac : Alcool à 95° (12 passages).

— 20^e bac : Alcool à 95° (12 passages).

— 21^e bac : Alcool absolu (12 passages).

— 22^e bac : Alcool absolu et xylène à parties égales (12 passages).

(Pour les filtres, éviter ce temps).

— 23^e bac : Xylène (12 passages).

— 24^e bac : Xylène (12 passages).

— 25^e bac : Xylène (12 passages).

— 26^e bac : Xylène (12 passages).

On pratique, pour terminer, le montage des préparations au baume du Canada.

Il n'y a aucune précaution particulière à prendre pour les étallements directs.

Les filtres, après coloration, sont placés sur une lame vierge enduite de baume. Une deuxième couche de baume est alors déposée à la face supérieure du filtre. La fin du montage s'effectue ensuite normalement.

CHAPITRE IV

ASPECTS CYTOLOGIQUES. GÉNÉRALITÉS

Longtemps avant que le cytodagnostic ait eu droit de cité dans la pratique journalière, on sait que de nombreux chercheurs avaient étudié et décrit des cellules cancéreuses dans des liquides organiques et produits de sécrétion. Nous avons montré également comment Papanicolaou, dans un esprit de synthèse remarquable, en codifiant la méthode cytologique lui avait donné une valeur très générale dans le dépistage du cancer.

C'est pourquoi nous dirons d'abord un mot de la classification souvent adoptée en matière de dépistage et qui, de la « Classe I » à la « Classe V » représente une véritable gradation de malignité cellulaire.

Après avoir étudié l'aspect de la cellule néoplasique en général, nous préciserons les caractères distinctifs de la cellule glandulaire maligne, puis, nous tenterons d'indiquer les signes de présomption en faveur de son origine ovarienne.

Enfin, nous envisagerons, pour clore ce chapitre de cytologie, l'aspect hormonal particulier des prélèvements vaginaux dans les cancers ovariens.

A. — Les « Classes » dans le diagnostic cytologique.

— La Classe I :

Toutes les cellules du prélèvement sont normales.

— La Classe II :

Il existe des cellules anormales mais indiscutablement bénignes. C'est le cas de toutes les lésions cellulaires inflammatoires d'origine infectieuse ou irritative. (Notons cependant que certains traumatismes obstétricaux : curetage, hystérogaphie, par exemple, proches du prélèvement, sont parfois la cause de modifications cellulaires telles qu'elles

peuvent paraître suspectes. Dans cette éventualité, la plus grande circonspection s'impose).

— La Classe III :

Les prélèvements sont suspects. Certaines cellules présentent un degré d'atypie marqué mais cependant insuffisant pour les ranger dans la Classe IV. C'est un diagnostic d'attente qui, du point de vue cytologique, impose la répétition des prélèvements. Ce n'est, ni une vue de l'esprit, ni un diagnostic de facilité : si les répétitions montrent que bien des Classe III évoluent vers le cancer, il n'en est pas moins vrai qu'un certain pourcentage se négative. On est là souvent à une frontière mal limitée, celle des dysplasies.

— La Classe IV :

C'est la présence de cellules malignes, même en nombre réduit. On affirme le cancer.

— La Classe V :

Ce n'est qu'une modalité de la Classe IV : la plupart ou la totalité des cellules du prélèvement sont cancéreuses.

B. — Caractères cytologiques généraux de la cellule cancéreuse.

Toute cellule néoplasique, quelle que soit son origine, quel que soit le tissu auquel elle appartient, présente des modifications nucléaires et cytoplasmiques que l'on retrouve groupées de façon plus ou moins complète dans une même cellule et qui permettent d'en affirmer la nature maligne. Avec Pundel nous distinguerons :

1° LES MODIFICATIONS NUCLÉAIRES.

a) *Variations de taille.*

Le rapport nucléo-cytoplasmique est modifié, le plus souvent augmenté.

L'anisonucléose est très fréquente et la présence dans un même groupe cellulaire de cellules à gros et petits noyaux est un très bon signe de présomption.

b) *Irrégularités de forme.*

S'il est des cellules néoplasiques dont le noyau présente un contour parfaitement régulier, il n'en reste pas moins vrai que la déformation

du noyau demeure fréquente. Légèrement irrégulier, il peut encore être encoché, boursoufflé, polysegmenté, au maximum monstrueux dans sa forme et ses dimensions.

c) *Aspect de la chromatine.*

Au lieu d'être fine et homogène, la chromatine est le plus souvent irrégulière et granuleuse; elle est parfois lâche et le noyau présente un aspect pâle; parfois au contraire, elle est très dense et le noyau est empâté, en tache d'encre, d'allure pycnotique : c'est souvent le propre des petites cellules néoplasiques.

d) *Nucléoles.*

La cellule néoplasique présente un ou plusieurs nucléoles augmentés de taille, souvent très volumineux, voire monstrueux.

2° LES MODIFICATIONS CYTOPLASMIQUES.

a) *Variations de taille et de forme.*

L'augmentation du rapport nucléo-cytoplasmique, fréquent, va souvent de pair avec une diminution relative du cytoplasme. Celui-ci peut être conservé, mais souvent aussi est réduit à un fin liséré ou effiloché; il peut même disparaître en tout ou partie. Au maximum, la cellule est réduite à un noyau nu.

Selon le type tissulaire, la cellule néoplasique peut encore prendre des formes particulières : cellule en raquette, en têtard, en chaton de bague, en œil de perdrix à deux noyaux (*bird's eye*), cellule fusiforme, etc...

b) *Vacuoles et inclusions intracytoplasmiques.*

La vacuolisation intracytoplasmique est encore un excellent signe, soit discrète, mais souvent aussi considérable et le cytoplasme, gonflé et volumineux, est limité à la périphérie par une fine bordure dense qui indique le contour cellulaire.

Inconstante, la présence d'images de macrophagie reste un indice de valeur. Les éléments phagocytés sont le plus souvent des amas de polynucléaires.

En conclusion, il n'y a pas de critères cellulaires certains de malignité, mais un faisceau de présomptions donne souvent la certitude de la néoplasie.

C. — Caractères cytologiques des cellules glandulaires néoplasiques

Lorsque la cellule glandulaire néoplasique n'est pas complètement indifférenciée, quand elle a conservé en partie la morphologie des éléments normaux de son tissu d'origine, on peut, dans bien des cas, aller au-delà du diagnostic général de cancer et affirmer le type glandulaire de la cellule. En gynécologie, l'indication est évidemment très précieuse pour le praticien et lui permet de pousser les investigations dans un sens déterminé.

Nous retrouvons pour les cellules glandulaires néoplasiques, la plupart des anomalies nucléo-cytoplasmiques déjà vues.

1° ANOMALIES NUCLÉAIRES.

Le noyau de la cellule glandulaire néoplasique est augmenté de volume, souvent irrégulier et non homogène. L'hyperchromatisme est variable et le noyau est souvent excentré. Le nucléole est volumineux et plus apparent que normalement.

2° ANOMALIES CYTOPLASMIQUES.

Dans les cellules glandulaires saines desquamées normalement, le cytoplasme est peu apparent, il se réduit à une mince bordure basophile située à la périphérie de la cellule.

Dans les cellules cancéreuses, le cytoplasme est boursoufflé, présentant de grosses vacuoles qui repoussent le noyau à sa périphérie et qui contiennent souvent des leucocytes, formant ainsi des images de macrophagie de grande valeur diagnostic. Parfois le cytoplasme a complètement disparu et la cellule se présente comme un noyau nu.

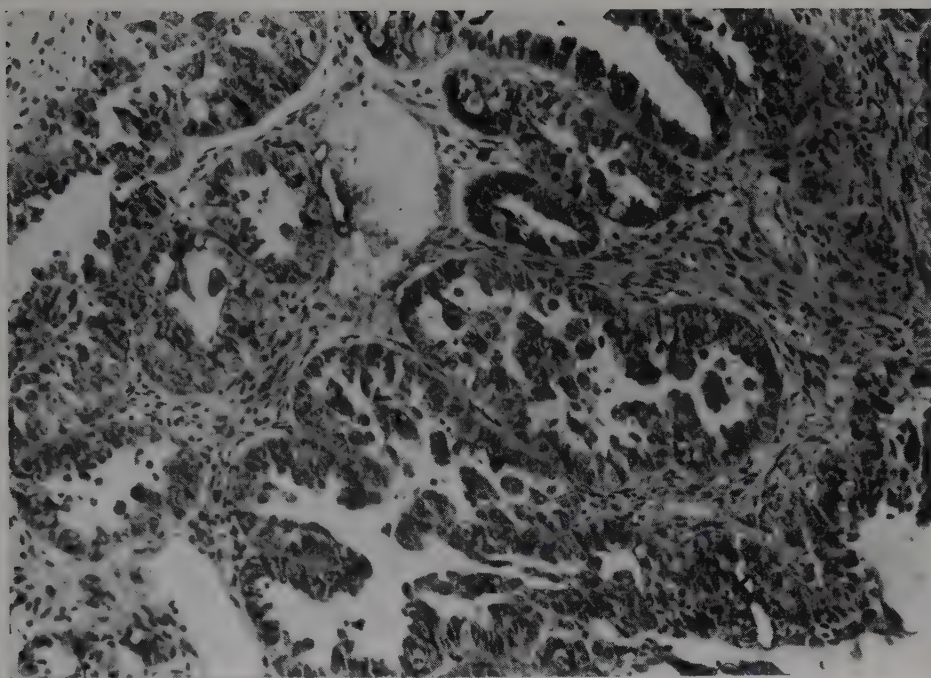
3° ANOMALIES DE GROUPEMENT.

Les cellules se recouvrent souvent dans un même groupe. Mais surtout, et ceci est fondamental, il y a des différences de taille des cellules et des noyaux d'un élément à l'autre dans un même groupe cellulaire.

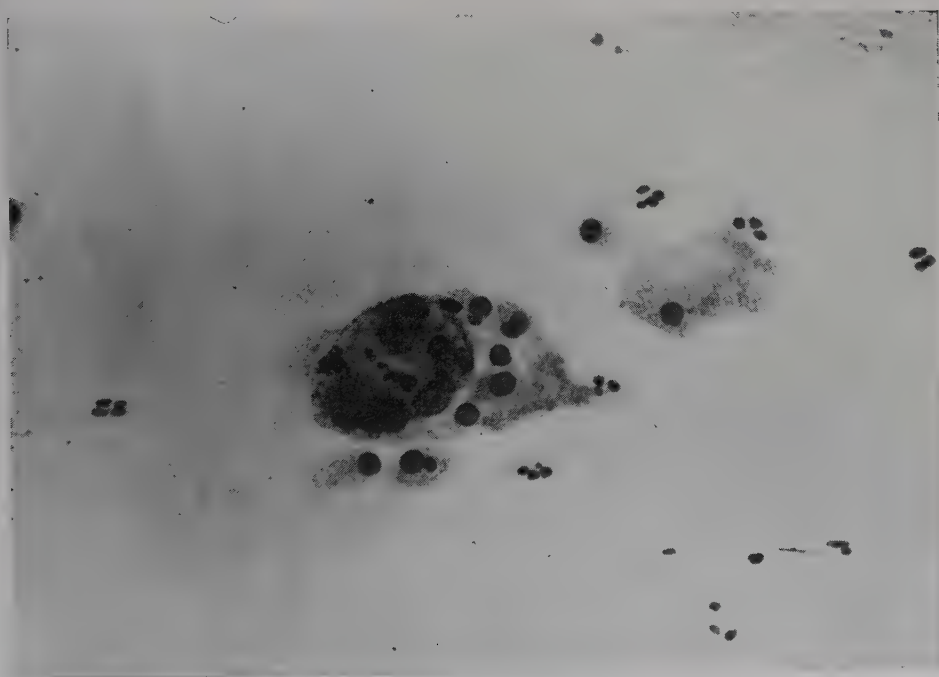
D. — Caractères cytologiques des cellules ovariennes néoplasiques

Dans le cas particulier des cancers de l'ovaire, peut-on, sur la seule morphologie de cellules desquamées, déterminer l'origine ovarienne des éléments recueillis? Nous essaierons d'être nuancés dans notre réponse.

Le cytologiste reconnaîtra toujours un épithélioma malpighien



Coupe histologique (Obj. 10 x, Ocul. 10 x).
Epithélioma papillaire de l'ovaire.



Prélèvement vaginal (Obj. 25 x, Ocul. 10 x).
Même cas que ci-dessus. 1 groupe de cellules ovariennes néoplasiques.
L'utérus était normal, les 2 trompes saines et perméables.

différencié du col car il existe un certain monomorphisme de ce type de cancer. Il n'en est pas de même de l'ovaire, pour lequel l'anatomopathologiste décrit un nombre considérable de néoplasies de types histologiques différents; or, à chacun de ces types, correspondent souvent des aspects cellulaires particuliers. Bien plus, le polymorphisme existe non seulement d'un cancer à l'autre, mais à l'intérieur d'une même tumeur. On ne peut donc prétendre reconnaître, dans tous les cas, l'appartenance ovarienne de cellules desquamées. Cependant, la cytologie des épithéliomas glandulaires communs ou adénocarcinomes de l'ovaire, peut être parfois suffisamment caractéristique pour permettre de suggérer l'origine ovarienne des cellules néoplasiques recueillies.

Nous nous proposons donc d'indiquer ces caractères cytologiques de présomption tant au niveau des prélèvements génitaux que des liquides séreux.

1° CYTOLOGIE DES PRÉLÈVEMENTS GÉNITAUX.

a) *Groupement des cellules.*

Nous ne soulèverons pas l'hypothèse d'une origine ovarienne sur des cellules isolées. Dans les cas typiques, il s'agit de groupes cellulaires : ceci est à notre avis un caractère très important, quasi indispensable du diagnostic. Dans un même groupe, les cellules se recouvrent et présentent souvent une disposition en rosette.

b) *Anomalies nucléaires.*

Toujours dans les cas typiques, le noyau est très augmenté de volume, hyperchromatique, à contour bien dessiné, soit régulièrement arrondi, soit déformé. La chromatine est irrégulière et granuleuse. Le nucléole très apparent est volumineux, souvent monstrueux.

c) *Anomalies cytoplasmiques.*

Le noyau est refoulé à la périphérie de la cellule par un cytoplasme vacuolé à l'extrême, soufflé, bulleux, sur lequel se détache avec netteté le noyau.

Dans les meilleurs cas, l'hypervacuolisation, l'hyperchromatisme, le nucléole volumineux de cellules de grande dimension joints au groupement des cellules, confère à l'ensemble un aspect très caractéristique. Notons enfin que la présence d'images de macrophagie semble rare.

Nous verrons plus loin que cet aspect type a été retrouvé sur les prélèvements vaginaux, cervicaux et endométriaux dans un certain

nombre de nos observations, soit avec un utérus sain, soit avec la présence de métastases endométriales.

Parfois aussi, l'aspect cytologique est moins caractérisé. Nous avons, dans notre statistique, un certain nombre d'adéno-carcinomes ovariens sans envahissement de l'endomètre pour lesquels le diagnostic d'épithélioma glandulaire a été posé. La morphologie des cellules était glandulaire mais il n'existait pas de signes de présomption en faveur de l'ovaire.

Tous ces résultats demandent à être discutés. C'est ce que nous nous proposons de faire dans la suite de notre exposé.

2° CYTOLOGIE DES LIQUIDES SÉREUX ET PONCTIONS DE KYSTES.

Les mêmes aspects cytologiques orientent vers une origine ovarienne dans l'examen des ascites, ponctions de kystes et liquides pleuraux métastatiques et nous ne reviendrons pas sur ces caractères que nous avons décrits.

De tous les prélèvements, les ascites donnent souvent les images les plus suggestives, sans doute parce que les cellules sont prélevées au lieu même de leur desquamation, sans avoir à cheminer dans les voies génitales où elles peuvent être détériorées.

A deux reprises différentes, nous avons rencontré dans des ascites un aspect cytologique particulier qui mérite d'être décrit. Il s'agissait de nombreuses cellules néoplasiques, les unes en groupes à cytoplasme vacuolé, les autres isolées, rondes, cerclées, à cytoplasme basophile, à noyau granuleux, encoché et nucléolé. Souvent même, les cellules étaient polynucléées. L'histologie montrait qu'il s'agissait dans un cas, d'un épithélioma glandulaire cylindrique infiltrant de l'ovaire, dans l'autre, d'un syndrome de Krükenberg à point de départ gastrique.

Enfin, nous voulons signaler la difficulté qui peut exister, dans certains liquides d'ascite, à distinguer les cellules néoplasiques des histiocytes qui, par leur polymorphisme, peuvent donner les formes les plus diverses, fort différentes de l'aspect type de cellule à noyau réniforme et cytoplasme spumeux.

E. — Aspect hormonal des prélèvements vaginaux dans les cancers ovariens.

On sait que l'activité cyclique hormonale de la femme en période d'activité, se traduit par des modifications profondes du tractus génital. En phase folliculinique, à l'hyperplasie glandulaire de l'endomètre

répond, au niveau du vagin, l'éosinophilie et l'indice caryopycnotique élevés des cellules malpighiennes superficielles de desquamation.

Or, après Messelt, David, Rubin, John et Frost, nous avons été frappés par l'existence fréquente d'un haut indice caryopycnotique chez beaucoup de femmes ménopausées atteintes de cancer ovarien, traduisant ainsi l'importance d'une activité œstrogène anormale.

Pour expliquer le phénomène, on ne manquera pas d'invoquer le rôle des tumeurs sécrétrices d'hormones à pouvoir féminisant : tumeurs de la granulosa et thécomes. Mais, nous le verrons lors de l'interprétation des résultats de notre étude, cela n'explique pas tout puisque cet aspect hormonal particulier se retrouve aussi dans les cas d'adénocarcinomes de l'ovaire.

Enfin, pour montrer la complexité du problème, faut-il ajouter que les tumeurs de l'ovaire n'ont pas l'exclusivité de cet aspect : il y a longtemps que les cytologistes ont constaté l'existence fréquente d'une pycnose cellulaire importante dans les prélèvements vaginaux de femmes ménopausées atteintes de cancer de l'endomètre.

CHAPITRE V

RÉSULTATS OBTENUS DANS NOTRE ÉTUDE

En introduction à ce chapitre dans lequel nous présenterons puis discuterons les résultats de notre étude, nous croyons intéressant d'indiquer la fréquence relative de dépistage des différents types d'épithéliomas glandulaires génitaux par rapport au nombre de prélèvements positifs ou suspects dans les cancers de l'ovaire.

Nous empruntons ces chiffres au Laboratoire de Cytologie de la Maternité de Port-Royal dans lequel nous avons entrepris ce travail :

— Cancers glandulaires de l'endocol.....	43	soit 12 %
— Cancers de l'endomètre	255	70 %
— Cancers de la trompe de Fallope.	8	2 %
— Cancers de l'ovaire.	57	16 %

Matériel de travail.

Ces 57 cas que nous avons retenus représentent des cancers primaires ou secondaires de l'ovaire et des récidives pour lesquels les prélèvements suivants étaient positifs ou suspects, soit :

— Prélèvements génitaux.	41 cas
— Ponctions d'ascite.	12
— Ponctions de kyste.	3
— Ponction de plèvre.	1

A ces 57 observations s'ajoutent :

— Erreurs positives.	3 cas
(diagnostic cytologique de cancer non confirmé par l'histologie).	
— Erreurs négatives.	12 cas
(cancers de l'ovaire pour lesquels les prélèvements étaient négatifs).	

Soit en tout 72 cas qui se répartissent en :

- Prélèvements positifs ou suspects. 57 soit 79 %
- Erreurs positives. 3 soit 4 %
- Erreurs négatives. 12 soit 17 %

Notons encore que pour les 57 prélèvements positifs ou suspects :

- 46 concernaient des femmes ménopausées..... soit 80 %

(sujets de 46 à 81 ans, dont 5 de plus de 70 ans).

- 11 concernaient des femmes en activité génitale..... soit 20 %

(sujets de 28 à 48 ans).

ce qui confirme ce que nous savions déjà, à savoir que le cancer de l'ovaire touche avec prédilection les femmes ménopausées.

Nous allons maintenant exposer dans le détail les résultats obtenus par prélèvements génitaux, ponctions d'ascite, et ponctions de kyste.

Nous parlerons ensuite des erreurs positives.

Les erreurs négatives seront étudiées avec les prélèvements génitaux car, c'est un fait à noter, on n'en relève pas ailleurs.

A. — RESULTATS OBTENUS AU NIVEAU DES PRELEVEMENTS GENITAUX

Nous avons réuni les observations de cancer de l'ovaire pour lesquelles l'examen des sécrétions génitales à été pratiqué. Elles se répartissent ainsi :

- Prélèvements génitaux positifs ou suspects 41 soit 71 %
- Prélèvements génitaux négatifs (*) 17 29 %

1° Prélèvements génitaux positifs ou suspects : 41 (71 %).

Nous examinerons successivement :

- la richesse relative des prélèvements aux différents étages du tractus génital,
- le nombre de cancers ovariens primitifs, secondaires et de récidives en cause,

* La majoration des erreurs négatives, 17 au lieu de 12 annoncées précédemment, s'explique de la façon suivante : les 5 cas supplémentaires concernaient des malades dont l'examen des sécrétions génitales était négatif et le liquide d'ascite ou de kyste positif.

— les aspects cytologiques observés au niveau des prélèvements.

Nous dresserons un tableau comparatif entre types histologiques, aspects cytologiques et degré d'extension des cancers.

Nous discuterons les résultats.

a) RICHESSE DES PRÉLÈVEMENTS AUX DIFFÉRENTS ÉTAGES DU TRACTUS GÉNITAL.

L'appréciation de la richesse en cellules néoplasiques a été étudiée sur les 41 cas de ce groupe. Si le prélèvement vaginal a presque toujours été pratiqué (38 fois), il n'en est pas de même du prélèvement cervical (31 fois), et surtout endométrial (13 fois seulement).

	NOMBRE DE PRÉLÈVEMENTS	PRÉLÈVEMENTS RICHES		PRÉLÈVEMENTS PAUVRES		PRÉLÈVEMENTS NÉGATIFS	
Pr. Vag.....	38	24	62 %	7	19 %	7	19 %
Pr. Cerv....	33	29	87 %	4	13 %	0	
Pr. End....	13	13	100 %	0		0	

Ce tableau permet quelques constatations :

- Les prélèvements cervicaux et endométriaux sont tous positifs.
- On ne trouve de prélèvements négatifs qu'au niveau du vagin (19 %).
- La proportion de prélèvements riches en cellules malignes est plus élevée pour les produits cervicaux (87 %) et endométriaux (100 %) que pour ceux d'origine vaginale (62 %).

Ainsi, dans le cancer de l'ovaire avec ou sans envahissement tubaire ou utérin, les cellules néoplasiques ne sont pas toujours présentes dans la cavité vaginale. Nous croyons donc possible de conclure que, dans le dépistage des cancers haut situés, le prélèvement vaginal seul est insuffisant et que le recueil des sécrétions cervicales doit aussi être un geste de routine. Dans le cas d'un premier examen négatif, l'aspiration endométriale reste une source d'appoint précieuse à ne pas négliger lors de la répétition, puisqu'elle a toujours donné un résultat positif lorsqu'elle a été pratiquée.

b) ANALYSE DE NOS 41 CAS.

Nous pouvons distinguer :

- Cancer primitif de l'ovaire..... 28 cas
- Cancer secondaire de l'ovaire..... 2 cas

— Origine incertaine.	4 cas
— Cancers associés	1 cas
— Récidive.	6 cas

● Donc 28 fois on était en présence d'une tumeur maligne primitive de l'ovaire.

● 2 fois, dans le cadre des cancers secondaires, il s'agissait d'épithéliomas primitifs de la trompe ou de l'utérus avec métastases ovariennes.

● Dans 4 cas, il était difficile d'affirmer l'origine ovarienne de la néoplasie, deux fois en présence de volumineuses tumeurs pelviennes et deux fois devant des cancers tubo-ovariens atypiques.

● Une fois, on a observé une association curieuse entre un sarcome polymorphe de l'utérus et un épithélioma de l'ovaire.

● Enfin 6 fois les prélèvements concernaient des récurrences de cancers ovariens.

Il est bien évident que ces différents cas demandent à être discutés quant à l'appartenance ovarienne des cellules retrouvées dans les divers prélèvements. C'est ce que nous nous proposerons de faire lorsque nous traiterons du degré d'extension des cancers examinés.

c) ASPECTS CYTOLOGIQUES RENCONTRÉS.

Nous voulons montrer par quelques chiffres la fréquence avec laquelle nous avons rencontré, dans les 41 prélèvements génitaux positifs ou suspects, des cellules que nous considérons comme évocatrices d'un cancer ovarien.

— Prélèvements Classe III.....	9 soit 22 %
— Prélèvements Classe IV.....	32 soit 78 %
● Cellules néoplasiques indifférenciées...	3 (7 %)
● Cellules néoplasiques sûrement glandulaires mais d'origine indéterminée....	7 (17 %)
● Cellules néoplasiques évoquant l'origine ovarienne.	22 (54 %)

Ainsi, dans 54 % des prélèvements génitaux, l'examen des lames a permis de retrouver des cellules considérées comme suffisamment caractéristiques pour évoquer la présence d'un cancer de l'ovaire.

Nous allons maintenant tenter d'apprécier la valeur de ces aspects en mettant en parallèle, dans les différentes observations, les types histologiques et cytologiques décrits ainsi que le degré d'envahissement.

TABLEAU COMPARATIF

TABLEAU COMPARATIF		DÉTAIL DE L'EXTENSION ET POURCENTAGES POUR 28 CANCERS PRIMITIFS OU SECONDAIRES DE L'OVAIRE				
TYPE HISTOLOGIQUE DU CANCER	ASPECT CYTOLOGIQUE DU CANCER	EXTENSION DU CANCER	UTÉRUS (—) ET ANNEXES (—)	UTÉRUS (—) ANNEXES (—) OU NON PRÉCISÉES	UTÉRUS (+) ANNEXES (+) OU NON PRÉCISÉES	L'EXTENSION EST INCONNUE
Adénocarcinome primitif de l'ovaire : 23 cas (63 %)	Cellules suspectes (Classe III)	— utérus (—). — utérus (—), dystrophie. — utérus (—), polypose. — utérus (+), annexes (+). — non précisé. — non précisé.	X X X		X X	X X
	Cellules cancéreuses indifférenciées ..	— utérus (+), sarcome associé. — utérus fibromateux — non précisé			X	X X
	Cellules cancéreuses glandulaires . . .	— utérus (—), cavité pérít. (+). — utérus (—), cavité pérít. (+). — utérus (—), annexes (+). — utérus (+).	X X X		X	
	Cellules cancéreuses évoquant l'ori- gine ovarienne	— utérus (—), annexes (—). — utérus (—), annexes (+). — utérus (?), annexes et cav. pérít. (+). — utérus (+). — utérus (+). — utérus fibromateux. — non précisé. — non précisé. — non précisé.	X		? X X	X X X X
	Cellules suspectes (Classe III)	— non précisé.				X
Tératome de l'ovaire : 1 cas (3 %)	Cellules cancéreuses glandulaires	— utérus (—), annexes (+)	X			
Epithélioma tubo-ovarien (Origine trompe ou ovaire) : 2 cas (6 %)	Cellules cancéreuses évoquant ovaire.	— utérus (—), annexes (+).	X		X X	
Cancer secondaire de l'ovaire (Adéno- carcinome primitif de la trompe ou de l'utérus) : 2 cas (6 %)	Cellules cancéreuses évoquant ovaire.	— utérus (+), col et trompe (+). — utérus (+), trompe (+).				
			I cas (4 %)	9 cas (32 %)	9 cas (32 %)	9 cas (32 %)
Récidives d'adénocarcinome	Cellules cancéreuses évoquant ovaire.	— Récidive du fond utérin. — Récidive vaginale. — Localisation non précisée.				
Récidives de type histolog. inconnu : 6 cas (17 %)	Cellules cancéreuses évoquant ovaire.	— Récidive sur col restant. — Localisation non précisée. — Localisation non précisée.				

d) COMPARAISONS ENTRE TYPES HISTOLOGIQUES, ASPECTS CYTOLOGIQUES
ET DEGRÉ D'EXTENSION DES CANCERS.

De nos 41 observations, nous avons éliminé 7 cas dont l'histologie était incomplète.

Nous nous proposons d'analyser les résultats obtenus pour 34 cancers, soit 28 néoplasmes primitifs ou secondaires de l'ovaire et 6 récidives. Cette étude est résumée dans un tableau récapitulatif. (Voir page 45).

α) Adénocarcinomes primitifs de l'ovaire : 23 (68 %).

— *Prélèvements Classe III : 7 cas.*

L'utérus a été coupé 5 fois pour examen histologique,
Soit 2 histologies positives,

et 3 histologies négatives parmi lesquelles on note une dystrophie et une polypose endométriale et on est en droit de se demander si, dans ces deux cas, ce ne sont pas les cellules endométriales qui ont été recueillies.

— *Prélèvements Classe IV : Cellules néoplasiques indifférenciées : 3 cas.*

Une histologie de l'utérus seulement sur les 3 cas : il s'agissait d'un sarcome polymorphe de l'utérus. Les cellules des prélèvements génitaux étaient des éléments sarcomateux utérins et l'apport de la cytologie fut un élément important pour décider l'intervention. La laparotomie exploratrice permit, en outre, la découverte fortuite d'un adénocarcinome ovarien associé.

— *Prélèvements Classe IV : Cellules néoplasiques glandulaires : 4 cas.*

L'utérus a été examiné les 4 fois :
soit 1 histologie positive,
et 3 histologies négatives sur l'endomètre mais, une fois au moins avec annexes envahies et les deux autres avec de nombreuses métastases péritonéales.

— *Prélèvements Classe IV : Cellules néoplasiques évoquant l'ovaire : 9 cas.*

L'utérus a été coupé 4 fois :
soit 2 histologies positives,
et 2 histologies négatives dont une fois avec annexes intactes et trompes perméables : dans ce cas on confirmait l'identité absolue des cellules de la coupe tumorale et de celles du prélèvement cytologique.

β) *Tératome de l'ovaire* : 1 (3 %).

— *Prélèvement Classe III.*

Le degré d'envahissement de la tumeur n'était pas précisé. Quoiqu'il en soit, que les cellules aient une origine ovarienne directe ou qu'elles proviennent de métastases basses, les petites cellules atypiques retrouvées sur les prélèvements semblaient être les mêmes que celles décrites par l'histologiste, mais le diagnostic de cancer n'a pas été posé.

γ) *Epithélioma tubo-ovarien* : 2 (6 %).

— *Prélèvement Classe IV : Cellules néoplasiques glandulaires* : 1 cas.

— *Prélèvement Classe IV : Cellules néoplasiques évoquant l'ovaire* : 1 cas.

Les 2 fois l'utérus était parfaitement sain mais l'histologiste n'a pas tranché entre l'origine ovarienne ou tubaire de la néoplasie.

δ) *Adénocarcinomes primitifs de la trompe ou de l'utérus* : (Cancer secondaire de l'ovaire) : 2 (6 %).

— *Prélèvements Classe IV : Cellules néoplasiques évoquant l'ovaire* : 2 cas.

Dans les 2 cas, l'utérus et les trompes ont été examinés;

Dans les 2 cas, l'histologie était positive; une fois même on notait des métastases cervicales et vaginales, et ce sont les cellules d'envahissement bas qui ont été recueillies. Une fois l'origine tubaire est certaine, dans l'autre cas, il y a indécision entre un point de départ utérin ou tubaire.

En outre, remarquons que les deux fois l'aspect cytologique évoquait la présence d'un cancer de l'ovaire alors qu'il s'agissait d'un épithélioma primitif de la trompe ou de l'utérus. Nous pensons trouver là la preuve indiscutable de la difficulté et des limites de l'interprétation cytologique.

ε) *Récidives de cancers de l'ovaire* : 6 (17 %).

— *Présence de cellules cancéreuses évoquant l'ovaire* : 6 cas.

Trois fois, le siège de la récurrence n'était pas précisé.

Les autres observations se répartissaient ainsi :

- Une récurrence vaginale (adénocarcinome).
- Une récurrence du fond utérin (adénocarcinome).
- Une récurrence sur col restant (cancer très atypique).

Dans les 6 cas, on retrouvait des cellules aussi évocatrices que celles décrites dans les cancers primitifs, une fois par exemple sur récidence vaginale 5 ans après hystérectomie totale.

L'aspect cytologique rencontré dans les récides permet une conclusion très générale pour tous les prélèvements génitaux positifs de cancers ovariens : cytologiquement, il est impossible, devant des prélèvements évocateurs d'une néoplasie ovarienne, d'affirmer que l'on a recueilli des cellules desquamées directement de l'ovaire. Dans les récides de cancer de l'ovaire, ou, lorsque le cancer ovarien primitif s'accompagne de métastases endométriales, cervicales ou vaginales, les cellules recueillies peuvent avoir un aspect tout aussi évocateur.

Ainsi, comme le montre le tableau, nous sommes amenés à conclure de la façon suivante pour l'origine présumée des cellules recueillies sur nos prélèvements :

1° *Cellules de provenance ovarienne directe et sûre : 1 fois (4 %).*
(Utérus et annexes sains, trompes perméables).

2° *Cellules de provenance ovarienne ou tubaire : 9 fois (32 %).*
(Utérus sain, annexes envahies ou non examinées).

Mais la présence de 2 cas de dystrophie et de polypose de l'endomètre, pour des prélèvements considérés seulement comme suspects, réduit en fait le nombre de cas interprétables à 7 (25 %).

3° *Cellules de provenance utéro-annexielle ou génitale basse : 9 fois (32 %).*
(Utérus et trompes envahis, parfois même col et vagin).

Sur les 9 cas, dans deux observations, il s'agissait d'épithéliomas primitifs de la trompe ou de l'utérus et dans un autre d'un sarcome de l'utérus associé à un cancer de l'ovaire cytologiquement muet.

4° *Cas incertains : 9 fois (32 %).*

(Degré de l'envahissement non précisé).

L'examen histologique n'a été fait que sur l'ovaire; néanmoins, dans deux cas d'utérus fibromateux macroscopiquement non suspect, il est possible que les cellules néoplasiques recueillies soient de provenance tubo-ovarienne mais on ne saurait l'affirmer.

2° Prélèvements génitaux négatifs : 17 (29 %).

De nombreux auteurs ont insisté sur la grande différence entre le faible pourcentage d'erreurs auxquelles donnent lieu les techniques

cytologiques dans les cancers pavimenteux du col et le pourcentage relativement élevé observé dans les cancers glandulaires du tractus génital, endomètre et trompe principalement. Mais, c'est pour les cancers de l'ovaire que l'on trouve le plus gros coefficient d'erreurs. Ainsi David, Rubin, John et Frost dans un travail portant sur 65 cas, n'ont pas moins de 77 % de prélèvements génitaux négatifs.

En effet, il est indéniable qu'un certain nombre de cas échappe à notre statistique : ce sont les prélèvements négatifs concernant des cancers de l'ovaire qui nous sont restés ignorés et pour lesquels le contrôle histologique de l'intervention ne nous a pas été communiqué.

Sur nos 17 cas, 10 fois nous avons pu obtenir un contrôle indirect de l'examen histologique et confirmer ainsi que la technique de prélèvement était en défaut :

- 3 fois on a observé l'évolution fatale de la tumeur,
- 2 fois une récurrence dans l'année suivante,
- 5 fois enfin l'examen concomittant de l'ascite a confirmé la présence de nombreuses cellules néoplasiques.

Quelles sont donc les causes que l'on peut invoquer pour expliquer ces prélèvements négatifs ?

1° *La desquamation.*

L'ovaire ne peut desquamer de cellules néoplasiques que si la tumeur a dépassé la capsule de la glande. C'est dire qu'on ne saurait en aucun cas retrouver des cellules néoplasiques dans les voies génitales en présence d'une tumeur ovarienne parfaitement close. L'une de nos observations concerne justement un épithélioma kystique de ce type.

D'autre part il est bon de rappeler que si les épithéliomas malpighiens sont généralement doués d'un pouvoir de desquamation appréciable, il n'en est pas de même des épithéliomas glandulaires et l'on conçoit que seules de rares cellules néoplasiques viennent aboutir au niveau de l'orifice cervical ou de la cavité vaginale où le prélèvement pourra ne pas les retrouver.

Enfin, on peut admettre que les cellules provenant de l'ovaire arrivent, après leur cheminement tubaire et utérin, souvent très altérées au lieu de prélèvement, en présentant des phénomènes de nécrose ou de dégénérescence qui rendent les investigations cytologiques très difficiles.

2° *Perméabilité des voies génitales.*

Pour que le diagnostic cytologique soit possible, encore faut-il que les cellules néoplasiques desquamées soient accessibles au prélèvement. Ceci pose la question de la perméabilité des voies génitales, facteur indispensable à la migration des cellules ovariennes ou d'envahissement tubaire. En effet, d'une part l'intégrité du drainage des sécrétions endométriales et tubaires peut être compromise par un processus inflammatoire, cicatriciel ou tumoral bénin associé, d'autre part nous montrerons que les cancers de l'ovaire se voient en majorité après la ménopause alors qu'involution utérine et sténose du col rendent difficile le passage des sécrétions. Il suffit pour s'en convaincre de rappeler les difficultés que l'on rencontre dans certains cas à introduire la sonde endométriale chez les femmes âgées. Il nous faut cependant préciser que nos 17 prélèvements négatifs se répartissent par moitié :

- entre femmes ménopausées : 9 (52 %),
- et femmes en période d'activité génitale : 8 (48 %) pour lesquelles l'atrésie physiologique des voies génitales ne peut être retenue.

3° *Modalités de prélèvement.*

Nous avons montré que dans le dépistage des cancers de l'ovaire, le prélèvement vaginal, s'il est effectué seul, peut conduire à des erreurs puisque, sur 41 diagnostics cytologiques de cancers, 7 fois (19 %) on observait des résultats négatifs au niveau du vagin alors que sécrétions cervicales ou endométriales étaient positives. Or, sur 17 erreurs négatives, 3 fois l'examen a porté uniquement sur des prélèvements vaginaux. Il n'est pas impossible de penser qu'une investigation plus complète eût permis le recueil de cellules néoplasiques.

Mais, un point qui nous paraît plus important, est la question de la répétition des prélèvements devant un tableau clinique suspect, dans le cas d'un premier examen négatif. En effet, pour 41 diagnostics cytologiques de cancers nous avons obtenu les résultats suivants au premier prélèvement :

- Prélèvements négatifs : 7 (17 %).
- Prélèvements positifs : 34 (83 %).

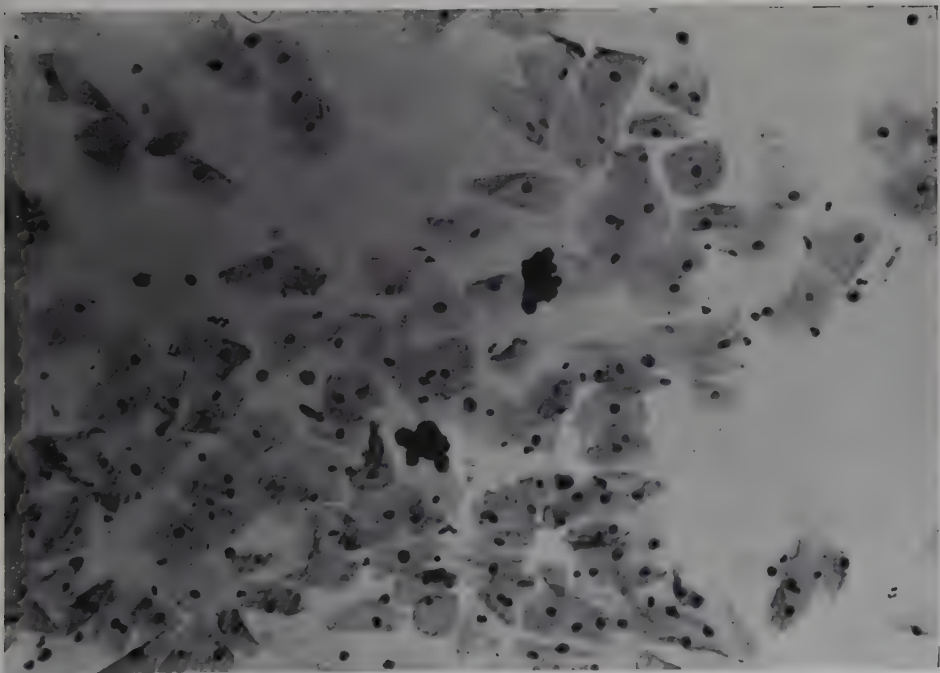
Par conséquent, 7 fois, seule la répétition a permis de retrouver des cellules malignes sur les lames. Or, il est intéressant de noter que pour nos erreurs négatives, jamais la répétition de l'examen n'a été pratiquée. On s'est privé par la même occasion de l'appoint que peut apporter l'aspiration endométriale demandée de façon presque systématique lors d'un nouveau prélèvement lorsque la clinique est suspecte.

Enfin, il n'est pas inutile de signaler que certaines erreurs peuvent être imputables à une technique défectueuse de prélèvement. En ce qui nous concerne, deux fois les lames étaient ininterprétables parce que désertiques ou recouvertes de sécrétions desséchées.

En conclusion, des prélèvements négatifs, en présence d'un tableau clinique suspect, imposent la répétition de l'examen cytologique, le recueil des sécrétions vaginales, cervicales et si possible endométriales. Mais il est bien évident qu'une ou plusieurs répétitions négatives ne permettent en aucun cas d'écarter l'existence d'un cancer de l'ovaire.

3° Aspect hormonal des prélèvements vaginaux.

Le cancer de l'ovaire, comme on le sait, touche avec prédilection les femmes ménopausées. Sur les 57 prélèvements positifs ou suspects de notre statistique nous relevons :



Prélèvement vaginal (Obj. 10 x, Ocul. x 10).

Pycnose importante des cellules malpighiennes superficielles
chez une femme ménopausée.

Au centre, deux groupes de cellules ovariennes néoplasiques.

— 46 femmes ménopausées, soit 80 %.

— 11 femmes en activité génitale, soit 20 %.

Or, nous avons insisté, dans le chapitre précédent, sur l'activité œstrogène anormalement marquée qui caractérise nombre de femmes âgées atteintes de cancer de l'ovaire et qui se traduit sur les prélèvements vaginaux par une élévation importante de l'indice caryopycnotique.

Nous présenterons d'abord les résultats statistiques de nos observations, puis nous esquisserons un essai d'interprétation de cet aspect hormonal pathologique.

RÉSULTATS STATISTIQUES.

Pour apprécier la fréquence du phénomène, nous empruntons à V. Nuovo les valeurs de l'indice caryopycnotique dans une série de femmes franchement ménopausées n'ayant pas reçu de traitement œstrogène, indemnes de cancer. Nous nous proposons de comparer ces chiffres à ceux que nous avons obtenus dans une série de femmes se trouvant dans les mêmes conditions, mais présentant un cancer de l'ovaire.

— Femmes ménopausées sans cancer : 89.

● Atrophie.	37	soit 41,5 %	} 96,5 %
● 1 à 30 % de pycnose.	49	55 %	
● 30 à 60 %	3	3,5 %	} 3,5 %
● Plus de 60 %	0	0 %	

— Femmes ménopausées présentant un cancer de l'ovaire : 34.

● Atrophie.	4	soit 12 %	} 65 %
● 1 à 30 % de pycnose.	18	53 %	
● 30 à 60 %	7	20 %	} 35 %
● Plus de 60 %	5	15 %	

Notons qu'en prenant un indice limite de pycnose égale à 15 %, les deux pourcentages globaux passent respectivement de 65 à 59 % et de 35 à 41 %.

Nous ne pouvons pas ne pas être frappés par les différences d'indice caryopycnotique existant entre les deux séries. Elles sont trop marquées pour être l'effet du hasard. Mais, avant d'envisager la signification de cet aspect si particulier, voyons la répartition histologique des 12 cas qui présentent une pycnose égale ou supérieure à 30 %.

*Répartition histologique des cancers de l'ovaire
à indice caryopycnotique supérieur ou égal à 30 % : 12 cas (35 %).*

● Adénocarcinomes primitifs de l'ovaire.	7	soit 59 %
● Adénocarcinome secondaire de l'ovaire d'origine tubaire.	1	8 %
● Récidives d'adénocarcinome de l'ovaire.	3	25 %
● Type histologique incertain.	1	8 %

On remarque que cette statistique est constituée presque exclusivement d'adénocarcinomes primitifs, récidivants ou métastatiques de l'ovaire, la pycnose la plus élevée (92 %) ayant été trouvée pour une récidive du fond utérin.

Nous n'avons pas relevé de tumeurs à pouvoir féminisant (thécome ou tumeur de la granulosa) : elles sont relativement rares et ne représentent selon les auteurs que 0,9 à 3 % de l'ensemble des tumeurs de l'ovaire. De plus, la fréquence de leur transformation maligne qui varie selon les séries de cas rapportés de 10 à 50 %, réduit encore ce pourcentage.

ESSAI D'INTERPRÉTATION.

Nous ne pouvons invoquer le rôle des tumeurs ovariennes sécrétrices d'hormones, absentes de notre statistique.

Qu'observons-nous sur les lames vaginales ?

- Pour les adénocarcinomes ovariens primitifs ou métastatiques, l'existence d'une activité œstrogène élevée chez des femmes franchement ménopausées.
- Pour les récidives, la persistance ou la reprise de cette activité après l'ablation de la tumeur ovarienne :
 - une fois après hystérectomie totale,
 - deux fois après ovariectomie dont l'une, on le sait, suivie de radiothérapie.

Pour expliquer cette activité hormonale pathologique, Hughesdon montre l'existence d'une réaction thécale importante dans le stroma de l'adénocarcinome papillaire. Watts et Adair notent la présence d'œstrogènes dans les liquides de kystes ovariens bénins ou malins, tandis que Brown trouve ces hormones augmentées dans les urines de femmes ménopausées ayant un cancer de l'ovaire. Ces substances à activité œstrogène sont-elles produites par les ovaires ou le néoplasme ?

On ne saurait l'affirmer. Quoiqu'il en soit, la tumeur ovarienne produirait des hormones.

Mais alors, comment expliquer que certaines femmes porteuses d'un adénocarcinome papillaire de l'ovaire présentent une atrophie génitale post-ménopausique plus ou moins complète ?

En réponse, on formule l'hypothèse d'une sensibilité individuelle aux œstrogènes variable selon les sujets, sensibilité qui, lorsqu'elle est accrue de façon pathologique, va se traduire au niveau du vagin par une pycnose élevée. En dehors de tout cancer de l'ovaire, on pense même que sur certains terrains très sensibles et dont la réceptivité aux œstrogènes est augmentée de façon pathologique, la stimulation continue du tractus génital par les hormones est capable, outre la pycnose vaginale, de provoquer des réponses telles que le développement d'un cancer génital. Ainsi s'expliquerait selon Wachtel l'association fréquente d'un indice caryopycnotique élevé et d'un cancer de l'endomètre, des trompes ou du col utérin.

En conclusion, toute cette pathogénie reste encore très obscure et on ne peut formuler que des hypothèses pour expliquer l'aspect hormonal si particulier de bien des cancers génitaux.

Dans nos observations de cancers de l'ovaire, rappelons-le, 35 % des prélèvements vaginaux de femmes ménopausées présentaient un indice caryopycnotique supérieur à 30 % et 41 % une pycnose supérieure à 15 %. Ce signe de très grande valeur pratique mérite toute l'attention du cytologiste et du praticien et impose la répétition des prélèvements pour dépister la présence éventuelle de cellules malignes desquamées. Mais, si la découverte isolée d'une pycnose cellulaire élevée est toujours suspecte, elle ne permet en aucun cas, en l'absence d'autres éléments de diagnostic, de penser plus spécialement à l'existence d'une tumeur ovarienne puisqu'on retrouve cet aspect dans certaines hyperplasies et dans les divers cancers génitaux. C'est ainsi que l'intensité de la pycnose observée dans le cancer de l'ovaire, ne semble pas excéder celle des autres tumeurs génitales, puisque dans une étude portant sur 37 cas de cancers de l'endomètre, V. Nuovo ne relève pas moins de 24 observations (65 %), présentant un indice caryopycnotique supérieur à 30 %.

Cependant, lorsque les moyens d'investigation tels qu'hystérographie et curetage biopsique ont permis d'éliminer un cancer du fond utérin, alors, chez une femme ménopausée dont l'examen clinique est suspect, il est raisonnable de soulever l'hypothèse d'une tumeur de

l'ovaire en présence d'un indice pycnotique élevé même isolé. Ainsi nous pouvons rapporter l'observation d'une femme de 63 ans atteinte d'un cancer de l'ovaire pour laquelle les prélèvements génitaux étaient négatifs, mais qui présentait une activité œstrogène suspecte avec une pycnose de 18 %.

B. — RESULTATS OBTENUS AU NIVEAU DES LIQUIDES D'ASCITE

Nous avons réuni 12 observations de liquide d'ascite qui se répartissent ainsi :

— Prélèvements Classe IV	11
— Prélèvements Classe III	1
— Prélèvements négatifs	0

9 fois (75 %) l'ascite a été examinée seule,

3 fois (25 %) l'examen concomittant des prélèvements génitaux a été négatif.

Nous présenterons successivement :

- le type histologique des cancers en cause
- et les aspects cytologiques observés sur lames.

a) *Types histologiques de 9 cancers.*

Après avoir exclu 3 cas dont nous ignorons le type histologique, nous pouvons distinguer :

— Adénocarcinome primitif de l'ovaire.	6
— Epithélioma cylindrique à point de départ ovarien suspecté...	1
— Tumeur de Krükenberg.	2
(Epithélioma ovarien métastatique, l'un d'origine gastrique, l'autre d'origine sigmoïdienne).	

b) *Comparaison entre type histologique et aspect cytologique.*

	CLASSE III	CLASSE IV CELLULES NÉO- INDIFFÉREN- CIÉES	CLASSE IV CELLULES NÉO- GLANDULAIRES	CLASSE IV CELLULES NÉO- ÉVOQUANT OVAIRE
Adénocarc. primitif	1	2		3
Origine ovar. suspectée d'un épi. cylindrique..				1
Krükenberg d'origine gastrique		1		
Krükenberg d'origine sigmoïdienne.....			1	
Sans Histologie.....		1		2
Fréquence des aspects cytologiques	1 (8 %)	4 (34 %)	1 (8 %)	50 (6 %)

Ce tableau attire quelques remarques :

La fréquence des divers aspects cytologiques rencontrés nous permet d'observer, comme pour les prélèvements génitaux, la forte proportion d'aspects que nous considérons comme très suggestifs d'un cancer de l'ovaire (50 %) et dont nous rappelons brièvement les critères :

- cellules en groupe,
- cellules volumineuses et hyperchromatiques,
- cytoplasme hypervacuolé,
- gros nucléole proéminent.

Dans les autres cas, l'aspect n'est plus évocateur et l'on ne saurait dire si les cellules proviennent d'une tumeur de l'ovaire ou de greffes péritonéales d'un autre cancer.

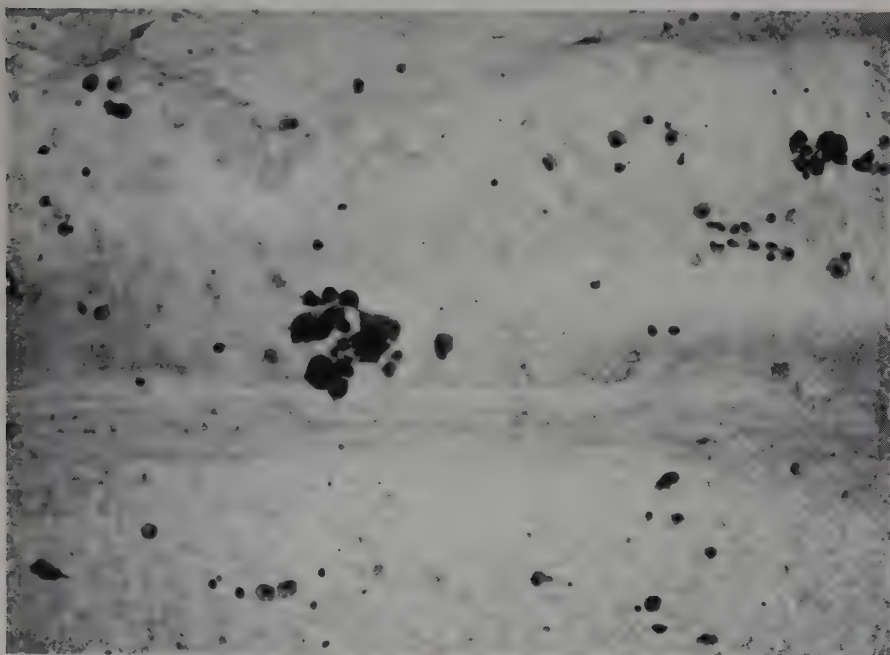
Dans le syndrome de Krükenberg d'origine recto-sigmoïdienne, on trouvait des cellules néoplasiques de morphologie glandulaire, sans plus.

Par contre, dans le Krükenberg à point de départ gastrique, on était en présence d'un aspect très particulier fait, en partie de groupes vacuolés, en partie de très nombreuses cellules néoplasiques arrondies, isolées, à cytoplasme basophile, à noyau irrégulier de forme et de densité, nucléolé. Souvent les cellules étaient même polynucléées.

Que penser de cet aspect ? Nous ne saurions le dire étant donné

que nous avons retrouvé les mêmes cellules dans un épithélioma glandulaire cylindrique infiltrant de l'ovaire droit. L'ovaire gauche a été examiné par l'histologiste et il était intact : on ne peut donc en aucune façon évoquer dans ce cas la possibilité d'un syndrome de Krükenberg dont le point de départ digestif serait passé inaperçu.

En conclusion, dans les 12 cas (100 %) la présence de cellules néoplasiques ou suspectes a été reconnue dans l'ascite. 3 fois (25 %) cet



Liquide d'ascite (Obj. 10 x, Ocul. 10 x).

Au centre, un groupe de cellules ovariennes néoplasiques.

A la périphérie, polynucléaires, lymphocytes et cellules endothéliales.

examen a permis de redresser l'erreur négative faite au niveau des prélèvements génitaux.

L'examen du liquide d'ascite donne donc des résultats très fidèles dans le diagnostic des néoplasies abdomino-pelviennes. Mais parfois, il est possible d'aller plus loin, puisque dans la moitié des observations, l'aspect cytologique était évocateur d'une tumeur maligne de l'ovaire.

C. — RESULTATS OBTENUS AU NIVEAU DES PONCTIONS DE KYSTES OVARIENS

Nous n'avons que 3 observations qui se répartissent ainsi :

— Prélèvements Classe IV.	2
— Prélèvements Classe III.	1

Pour les 2 prélèvements positifs, il s'agissait :

- d'un adénocarcinome papillaire et
- d'un épithélioma atypique de l'ovaire.

Pour le prélèvement suspect (Classe III)

- d'un tératome malin de l'ovaire de type thyroïdien.

Nous ne dirons un mot qu'au sujet du tératome (pour lequel les prélèvements génitaux étaient négatifs) à savoir que le diagnostic de suspicion a été posé sur trois cellules atypiques à noyau irrégulier et hyperchromatique.

La ponction des kystes, lorsqu'elle est réalisable, peut donc servir de façon efficace au diagnostic de malignité des tumeurs kystiques de l'ovaire.

D. — LES FAUX DIAGNOSTICS POSITIFS

Pour l'ensemble de notre travail, soit en tout 72 observations, les erreurs positives sont au nombre de 3 (4 %), c'est-à-dire que 3 fois l'examen cytologique a été en discordance avec le résultat de l'histologie. En fait, seule l'évolution ultérieure tranchera de façon certaine ces cas douteux. Nous ne possédons malheureusement les suites cliniques que pour une des trois malades.

Voici, brièvement résumées, les observations.

1° ADÉNOFIBROME DE L'OVAIRE CHEZ UNE FEMME DE 70 ANS.

L'examen cytologique retrouve sur les prélèvements vaginaux et les empreintes de pièce opératoire des cellules à gros noyau, chromatine irrégulière et cytoplasme vacuolé qui présentent tous les caractères de la malignité.

Le contrôle histologique pose le diagnostic d'adénofibrome de l'ovaire avec formations papillaires intrakystiques et précise « aucune image de malignité sur les fragments examinés ».

A un autre point de vue cette observation est très instructive car elle prouve, de façon indiscutable, la desquamation de cellules ovariennes recueillies dans les voies génitales basses.

2° KYSTE VÉGÉTANT DE L'OVAIRE CHEZ UNE FEMME DE 46 ANS.

L'examen cytologique sur le liquide de ponction de kyste conclut à l'existence d'un cancer sur la présence de cellules de type glandulaire ayant tous les caractères de la malignité.

L'examen histologique de l'ovaire montre des végétations exokystiques bénignes. Les végétations endokystiques ne sont pas suspectes. Toutefois, au niveau de l'une d'entre elles on note la présence de « quelques anomalies cytologiques ».

Ne serait-ce pas justement ces éléments atypiques que la ponction du kyste aurait recueillis ?

3° KYSTE SÉREUX DES 2 OVAIRES CHEZ UNE FEMME DE 38 ANS.

L'examen cytologique sur les empreintes de pièce opératoire montre la présence de cellules de type glandulaire semblant néoplasiques.

L'examen histologique répond : « Ovaire gauche non suspect » mais signale au niveau du kyste droit la présence « d'inclusions glandulaires endométriales (!) dans la paroi du kyste et en un point une hyperplasie de l'épithélium d'aspect papillaire ».

Deux ans après sa kystectomie bilatérale, la malade subit une mammectomie pour cancer du sein ! Revue dernièrement, soit 5 ans après la première intervention, cette femme se porte bien.

Des 3 observations, la dernière est certainement la plus suspecte quant à la nature des lésions ovariennes et le recul est encore insuffisant pour porter un jugement définitif.

Nous pensons que les 2 observations de kystes posent le problème des frontières entre tumeurs kystiques bénignes et malignes de l'ovaire. Taylor H. C. et Long Margaret établissent une gradation histologique, sorte d'échelle microscopique de gravité qui commence au kyste bénin, gravit tous les échelons, pour arriver à la tumeur végétante de malignité indiscutable. D'ailleurs, de très nombreux auteurs pensent que les épithéliomas kystiques primitifs de l'ovaire se développent dans un grand nombre de cas aux dépens d'un cystadénome bénin (Meyer)

et ils notent la juxtaposition de ces diverses lésions sur une même pièce opératoire. Sans doute peut-on trouver là une des causes de divergence dans l'interprétation de certains prélèvements.

En conclusion, si la méthode cytologique n'est pas à l'abri d'une erreur, il est bon de rappeler sa grande sensibilité et savoir qu'elle peut révéler un cancer très petit qui peut passer inaperçu même à l'examen soigneux de la pièce opératoire. C'est pourquoi il nous paraît nécessaire d'insister sur la prudence avec laquelle il faut accepter une erreur positive.

CONCLUSIONS

Bien souvent le diagnostic clinique des tumeurs de l'ovaire ne devient possible que lorsque ces néoformations ont déjà atteint un volume appréciable c'est-à-dire un stade d'évolution tel que la probabilité d'extension néoplasique est grande. Pour Alha et Numers, la fréquence de cas inopérables oscille aux environs de 40 à 45 % des malades examinées. La méthode cytologique a fait ses preuves dans le dépistage précoce, voire même préclinique, des cancers du vagin, du col et de l'endomètre. Quelle contribution apporte-t-elle dans le diagnostic des cancers de l'ovaire ?

Limites du diagnostic cytologique dans les cancers ovariens.

Sur 58 prélèvements génitaux de femmes atteintes de tumeur maligne de l'ovaire, 17 (29 %) étaient négatifs, mais nous avons montré que ce chiffre devait être majoré parce qu'il est probable qu'un certain nombre de prélèvements examinés et considérés comme non suspects, concernaient des cancers de l'ovaire qui nous sont restés ignorés. D'un autre côté, nous savons que nous avons souvent recueilli des cellules de métastases vaginales, cervicales ou endométriales. Pour apprécier la fréquence avec laquelle les cellules de desquamation tubaire ou ovarienne ont été prélevées au niveau du col et du vagin, nous avons sélectionné 14 observations avec muqueuse utérine histologiquement saine. 8 fois (56 %) on a retrouvé des cellules néoplasiques dans les sécrétions vaginales et cervicales, 6 fois (44 %) les prélèvements étaient négatifs. On voit qu'en l'absence d'envahissement bas, la proportion de prélèvements négatifs augmente de façon importante.

L'existence de tumeurs ovariennes encapsulées ou desquamant peu, le cheminement laborieux des cellules néoplasiques jusqu'au lieu des prélèvements, mais avant tout, le défaut de perméabilité des voies génitales, fréquent surtout après la ménopause, nous paraissent être les causes essentielles du pourcentage élevé de prélèvements négatifs dans les cancers de l'ovaire sans métastases génitales basses. Un examen cytologique en apparence normal n'exclut donc en aucun cas l'éventualité d'une tumeur ovarienne, mais, si la clinique est suspecte, on peut répéter les prélèvements, tenter l'aspiration endométriale.

D'autre part, la méthode cytologique, remarquable par sa sensibilité dans le diagnostic des cancers préinvasifs du vagin, du col et de l'endomètre, ne semble pas résoudre le problème du dépistage précoce des cancers de l'ovaire. S'il est possible que la rupture d'un follicule ovarien entraîne quelques cellules néoplasiques d'une tumeur encore enclose, il semble bien, en pratique, que la desquamation de cellules néoplasiques ovariennes nécessite l'envahissement de la capsule, ce qui est un facteur limitant au diagnostic précoce. De plus, si l'on sélectionne les cancers dont le degré d'envahissement est bien précisé, on constate que, sur 25 malades retenues et dont l'examen des sécrétions génitales s'est révélé positif, il n'y a pas moins de 16 (64 %) néoplasies abdomino-pelviennes plus ou moins étendues et seulement 9 (36 %) extensions limitées aux trompes, à l'endomètre ou au col utérin. Il est vrai cependant que l'intérêt de la méthode dans le diagnostic précoce des néoplasies ovariennes, ne peut être apprécié que dans le cadre d'un dépistage systématique et non pas chez des sujets alertés par l'existence de symptômes cliniques allant souvent de pair avec une évolution déjà importante du cancer.

Intérêt du diagnostic cytologique dans les cancers ovariens.

Rappelons d'abord l'apport du cyto-diagnostic dans l'identification des liquides néoplasiques de ponction d'ascite et de kyste. Les résultats sont très fidèles (100 % dans notre statistique) et l'intérêt de cet examen est d'une valeur considérable pour le praticien.

Mais les tumeurs malignes de l'ovaire ne s'accompagnent pas toujours d'une ascite clinique facilement ponctionnable. Cependant, là encore, l'examen cytologique des prélèvements génitaux représente une source d'appoint, toujours précieuse dans le diagnostic de malignité, parfois irremplaçable lorsqu'il peut suggérer l'origine ovarienne du cancer.

En complément de l'examen clinique et des diverses méthodes d'investigation gynécologique, l'examen cytologique des sécrétions génitales a permis 32 fois sur 58 (55 %) de poser un diagnostic de cancer et 9 fois (15 %) de découvrir des cellules douteuses soit en tout 70 % de prélèvements positifs ou suspects. Sans présumer du lieu de desquamation des cellules recueillies, on voit l'importante contribution apportée par l'examen cytologique dans le diagnostic des néoplasies d'origine ovarienne. On peut ajouter que 22 fois (54 %) l'examen des lames a permis de retrouver des cellules malignes considérées comme évocatrices d'un cancer de l'ovaire.

Mais surtout, et c'est le point capital sur lequel nous voulons insister, l'examen cytologique s'avère irremplaçable dans le dépistage

des néoplasies limitées à une lésion ovarienne ou tubo-ovarienne puisque, dans ce cas, le curetage biopsique est voué à l'échec. Dans 8 observations, l'examen cytologique en posant un diagnostic de cancer ou en découvrant des cellules suspectes, a joué ainsi un rôle prépondérant pour décider de l'intervention. Le tableau était le suivant :

- pas d'ascite à ponctionner,
- bilan d'investigation (hystérographie, curetage) négatif,
- clinique très indécise, 2 fois sur de volumineuses tumeurs pelviennes, et surtout 6 fois sur une symptomatologie pauvre et non évocatrice : utérus un peu gros ou fibromateux, petites métrorragies, petite masse dans un cul-de-sac...

Par conséquent, devant un prélèvement génital positif ou suspect, lorsque les biopsies répétées du col et de l'endomètre restent négatives, le clinicien peut raisonnablement envisager l'existence d'un cancer haut situé tubaire ou ovarien.

Outre sa valeur diagnostique essentielle, l'examen des sécrétions génitales peut servir secondairement d'élément de pronostic post-opératoire, soit en permettant de déceler la persistance ou la reprise du processus évolutif, soit au contraire, en s'assurant de l'absence de toute cellule maligne à des examens répétés ce qui permet d'envisager une évolution favorable.

Rappelons enfin l'intérêt que présente la méthode cytologique, en permettant d'apprécier une activité œstrogène anormale chez les femmes ménopausées. On sait la signification péjorative d'un indice caryo-pycnotique élevé chez ces sujets. Nous avons montré que, si les cancers de l'ovaire n'avaient pas l'exclusivité d'un tel aspect, il n'en restait pas moins que, d'après notre statistique, 35 % des femmes ménopausées atteintes d'un cancer de l'ovaire, présentaient une pycnose cellulaire supérieure à 30 %. Une activité œstrogène aussi anormale, lorsqu'elle accompagne une symptomatologie suspecte, mérite toute l'attention du clinicien.

En définitive, la méthode cytologique a des limites : d'une part bien des cancers ovariens échappent à son contrôle et d'autre part elle ne semble pas résoudre le problème du diagnostic précoce de ces tumeurs. Cependant, son importance reste indiscutable : elle décele les activités œstrogènes anormales qui accompagnent fréquemment les cancers de l'ovaire, elle permet le dépistage de bon nombre de néoplasies d'origine ovarienne, mais surtout, et c'est le point essentiel, l'examen cytologique peut apporter une réponse là où la biopsie est impossible, c'est-à-dire dans les cancers de l'ovaire sans lésions endométriales, cervicales et vaginales.

BIBLIOGRAPHIE

- ANTAL (G.) et ABRAHAM (K.). — Contribution à la question des tumeurs ovariennes à action hormonale et résultat de leur traitement. (*Zbl. Gyn.*, 17 mars 1962, 84, n° 11, 406-417).
- BESANÇON (F.) et de JONG (S. L.). — Traité des crachats. (*Masson, Paris*, 1912)..
- BESSIS (M. L.). — Une classification des tumeurs de l'ovaire selon des critères embryologiques. (*J. A. M. A.*, 5 nov. 1960, 174, n° 10, 1316-1319).
- BOURG (R), GOMPEL (C.), PUNDEL (J. P.). — Diagnostic cytologique du cancer génital chez la femme. (*Paris, Masson*, 1954).
- BRET (J.), VASSY (S.), NUOVO (V.). — Tumeurs de la trompe et frottis vaginaux. (*Bull. Assoc. Gyn. et Obst.*, 2, 411, 1950).
- BROSSEAU-MEZEI (A.). — Le dépistage des cancers gynécologiques par la méthode cytologique à l'Hôtel-Dieu de Montréal. (*Union méd. Canada*, nov. 1962, 91, n° 11, 1279-1281).
- BRET, LEGRAND, DUPERRAT, NUOVO, A. BOUJNAH. — L'épithélioma de la trompe de Fallope. (*Pressé Médicale*, 62^e année, n° 86, 25 déc. 1954, 1808-1812).
- CHUQUET. — Du carcinome généralisé du péritoine. (*Thèse, Paris*, 1879).
- COMAN (D.-R.). — Decreased mutual adhesiveness, a property of cells from squamous cell carcinomas. (*Cancer Rés.*, 1944, 4, 625).
- CRAMER (H.). — Les limites du diagnostic cytologique du cancer par la méthode des frottis vaginaux. (*Arch. f. Gyn.*, 1951, 179, n° 6, 635-652).
- CUYLER, KAUFMANN, TURNER AND PARKER. — Reliability of Papanicolaou's cancer detection technic. (*South Méd. J.*, 1951, 44, 52).
- DANIEL (C.) et BABES (A.). — Possibilité du diagnostic du col utérin par les frottis. (*Soc. Gyn. Bucarest*, séance du 23-1-1927).
- DAVID (K.), RUBIN (M. D.), JOHN (K.), FROST (M. D.). — The cytologic detection of ovarian cancer. (*Acta Cytologica*, n° 3, vol. 7, Mai-Juin 1963, 191-195).
- DUDGEON AND WRIGLEY. — On the demonstration of particles of malignant growth in the sputum by means on the wet film method. (*J. Laryng. Otol.*, 1935, 50, 752).
- EMGE (L.-A.). — Classification des tumeurs ovariennes. (*Am. J. Obst. Gyn.*, juillet 1954, 68, n° 1, 348-355).
- FOOT. — The identification of tumor cells in sediments of serous effusions (*Am. J. Path.*, 1937, 13, 1).
- FOOT. — (*New-York, J. Méd.*, 50, 2809, 1950).

- FRECH (H. D.). — Adenocarcinoma of the ovary diagnosed by vaginal smear. (*Am. J. Obst. and Gynec.*, 57, 802, 1949).
- GELLÉ (P.), GODEFROY-VENDEVILLE (Y.), SWYNGEDAUF (J.) et VERHAEGHE (M.). — Les cancers primitifs de l'ovaire. (*Bull. de la Féd. des Soc. de Gynéc. et d'Obst. de Langue Française*, Tome XV, n° 1 bis, 1963, 95-169).
- HIDDEN (G.). — Contribution à l'étude des épithéliomas métastatiques de l'ovaire. (*Thèse Méd., Paris*, 1958).
- HUGHESDON (P. E.). — Thecal and allied reactions in epithelial ovarian tumours. (*J. Obst. and Gynaec., Brit. Empire*, 65, 1958).
- KERN (G.). — Les cellules que l'on recueille dans les frottis prélevés dans le cul-de-sac postérieur, à la surface du col et dans le canal cervical en vue du dépistage du cancer. (*Geburtsh. Frauenh.*, fév. 1961, n° 2, 150-155).
- KERN (G.). — Classification des types cellulaires pathologiques; leur importance dans le dépistage gynécologique. (*Geburtsh. Frauenh.*, oct. 1962, 22, n° 10, 1058-1060).
- KERNÉIS (J.-P.). — Titres et travaux scientifiques. (*Nantes, Chantreau*, 1958).
- KOPAC (M. J.), AYRE (J. E.), BADER (G. M.). — Cancer cytology and cytochemistry. (*Annals of the New York Academy of Sciences*, vol. 63, art. 6, 1033-1462).
- KRAUSHAAR (O. F.), BRADBURY (J. T.) and BROWN (W. E.). — (*Am. J. Obst. and Gynec.*, 58, 447, 1949).
- KUDLA (T.) et TOMANEK (H.). — Valeur diagnostic de l'étude cytologique des matériels ramenés par ponction du Douglas dans les tumeurs ovariennes. (*Polski Tygod. lek.*, 1961, 16, n° 49, 1881-1884).
- LEVRIER (M.) et CATOR (R.). — Cytodiagnostic des cancers génitaux féminins. (*C. R. Soc. franç. Gyn.*, av. 1960, n° 4, 259-265).
- LICHTFUS (C.), GANDAR (R.) et KELLER (B.). — Intérêt et technique de l'examen cytologique systématique dans le dépistage du cancer génital. (*Strasbourg méd.*, janv. 1958, 9, n° 1, 94).
- LOEPER (M.) et BINET (E.). — Cyto-diagnostic des maladies de l'estomac. (*C. R. Soc. Méd. Hôp.*, 1911, 31, 563).
- MAC GARVEY (R. N.). — Cytological diagnosis of ovarian cancer. (*Obst. and Gynec.*, 5, 257, 1955).
- MAC LENNAN (M. T.) and MAC IENNAN (C. E.). — Prognostic value of the cornification index in patients treated for gynecologic cancer. (*Obst. and Gynec.*, 18, 131-137, 1961).
- MASUKAWA (T.). — Vaginal smears in women past 40 years of age, with emphasis on their remaining hormonal activity. (*Obst. and Gynec.*, 16, 407-413, 1960).
- MESSÉLT (O. T.). — Le diagnostic du cancer des organes génitaux féminins par l'étude des frottis. Revue des résultats de 3 années. (*Acta Obst. Gyn. Scand.*, 1955, 34, n° 4, 345-365).

- MILLIGAN (M.), CARROW (L.-A.) et EGGERS (V.). — La source de faux résultats positifs dans l'interprétation cytologique, en gynécologie. (*Am. J. Obst. Gyn.*, sept. 1959, 78, n° 3, 599-603).
- MUSSET (R.) et NUOVO (V.). — Une observation de tumeur végétante de l'ovaire, reconnue et traitée relativement précocement grâce à la méthode des frottis vaginaux. (*Bull. Assoc. Gynéc. et Obst.*, 2, 408, 1950).
- NAVRATIL (E.). — Mittels des zelltestes nach Papanicolaou festgestelltes primäres adenokarzinom des ovars und adenokarzinom der tube. (*Krebsarzt*, 6, 66, 1950).
- NOVAK (E.). — Gynecologic and Obstetric Pathology. (Ed. 3, Philadelphia, Saunders, 1952).
- NOVIKOVA (E.-W.). — Méthode cytologique des recherches pour le diagnostic du cancer du col, de la cavité utérine et des tumeurs des ovaires. (*Akoucherstvo Guinek. (Moscou)*, mars-avril 1953, n° 2, 40-42).
- NUOVO (V.). — Possibilités actuelles du cyto-diagnostic du cancer. (*La Vie Médicale*, mai 1958, 511-518).
- NUOVO (V.). — The vaginal smears in the menopause. (*Acta Cytologia*, vol. 3, n° 3, 1959, Symposium A).
- OLESEN (H.) et ALBECK (W.). — Cancer primitif de la trompe avec métastase au niveau de l'endomètre et du mésovarium. (*Acta Obst. et Gynec. Scand.*, 1949, vol. 29, fasc. 3, 246-254).
- PAOLI (J.), BONNEAU (H.), SPITALIER (J.-M.) et SOMMER (D.). — Le dépistage systématique du cancer : premiers résultats concernant les cancers génitaux de la femme. (*Bull. Féd. Soc. Gyn. Obst.*, juin-juill. 1957, 9, n° 3, 366-369).
- PAPANICOLAOU (G. N.). — New cancer diagnosis. (*Proc. Third Race Betterment Conf.*, 1928, p. 528).
- PAPANICOLAOU (G. N.). — A new procedure for staining vaginal smears. (*Science*, 1942, 95, 458).
- PAPANICOLAOU (G. N.) and TRAUT (H. F.). — The demonstration of malignant cells in vaginal smears and its relation to the diagnosis of carcinoma of the uterus (New York State J. Med. 1943, 43, 767).
- PAPANICOLAOU (G. N.). — Etude générale sur les frottis vaginaux et leur valeur à l'égard de la recherche et du diagnostic clinique. (*Am. J. Obst. Gyn.* Mars 1946, 51, n° 3, 316-328).
- PAPANICOLAOU (G. N.). — Les épithéliomas des organes de reproduction de la femme. Etude comparative. (*The Commonwealth Fund, New-York*, 1948).
- PAPANICOLAOU (G. N.). — Atlas of exfoliative cytology. (Cambridge, Mass. Harvard Press, 1954).
- PROBST (V.). — Le diagnostic cytologique du cancer génital haut situé. (*Strahlentherapie*, 1961, suppl. 48, 237-239).
- RASCOE (R.-E.). — Progrès en gynécologie et obstétrique : La cytologie exfoliative dans les affections gynécologiques malignes. Revue de la littérature (*Am. J. Med. Sc.*, déc. 1957, 234, n° 6, 713-727).

- RINDFLEISCH (W.). — (*Deutsche Ztschr. f. Nerven*, 135, 26, 1904).
- ROBERT (H.). — Pour comprendre les tumeurs de l'ovaire. (*Concours Méd.*, 22 sept. 1962, 84, n° 38, 4897-4901).
- SONG (Y.-S.). — Signification du frottis vaginal positif dans les cancers extra-utérins. (*Am. J. Obst. Gyn.*, févr. 1957, 73, n° 2, 341-348).
- STEFFAN (L. J.), WEISSE (H.-A.) et EIGENBERGER (F.). — Cancer abdominal entraînant la présence de cellules cancéreuses dans le frottis vaginal. (*Am. J. Obst. Gyn.*, Juin 1956, 71, n° 6, 1359-1361).
- TÉTART-VALLI (S.). — Cancer de l'ovaire et épanchements non métastatiques des séreuses. (*Thèse Médicale, Paris*, 1955).
- UMIKER (W.) and SKEEN (M.). — Carcinoma of ovary with malignant cells in the vaginal smear of an asymptomatic patient. (*Am. J. Obst. and Gynec.* 66, 674, 1953).
- VARANGOT (J.). — Les tumeurs de la granulosa. (*Thèse, Paris*, 1937, -605).
- VARANGOT (J.), GRANJON (A.), NUOVO (V.) et VASSY (L.). — Recherches sur le diagnostic des cancers génitaux féminins par les frottis cervicaux vaginaux. Le diagnostic des cancers glandulaires du tractus génital : endomètre, col, trompes, ovaires. (*Gyn. Obst.* 1954, 53, n° 2, 154-170).
- VIGNEAU (R.). — Contribution à l'étude du cyto-diagnostic dans les ascites. (*Thèse Méd.*, Paris, 1960).
- VINCENT MEMORIAL HOSPITAL. — The cytological diagnosis of cancer. (*Philadelphia*, 1950, *W. B. Saunders Company*, p. 81).
- WACHTEL (E.) and PLESTER (J. A.). — The vaginal smear as an aid to diagnosis of genital tract malignancies in Women. (*J. Obst. and Gynaec. Brit. Emp.*, 59, 323, 1952).
- WACHTEL (E.). — The cytology of ovarian carcinoma. (*Transactions of the 6th. Annual Meeting of the Intersociety Cytology Council, New-York. Intersociety Cytology Council*, 1958, p. 69).
- WACHTEL (E.). — The cornification index in vaginal smears of cancer follow-up patients; a cytological test for cancer cure. (*Triangle* 3, 281-284, 1958).
- WACHTEL (E.). — The cytology of tumors of the ovary and fallopian tubes. (*Clin. Obst. Gynec.* 4, 1159-1171, 1961).
- WATTEVILLE (De), GEISENDORF, DANON et KAUFMANN. — Diagnostic précoce des tumeurs génitales de la femme. (*Rev. Méd. Suisse Rom.*, mars 1954, 74, n° 3, 181-183).
- WATTS (R. M.) and ADAIR (F. L.). — Occurrences of estrogenic hormon in ovarian cysts. (*Cancer Research*, 1, 638-648, 1941).

